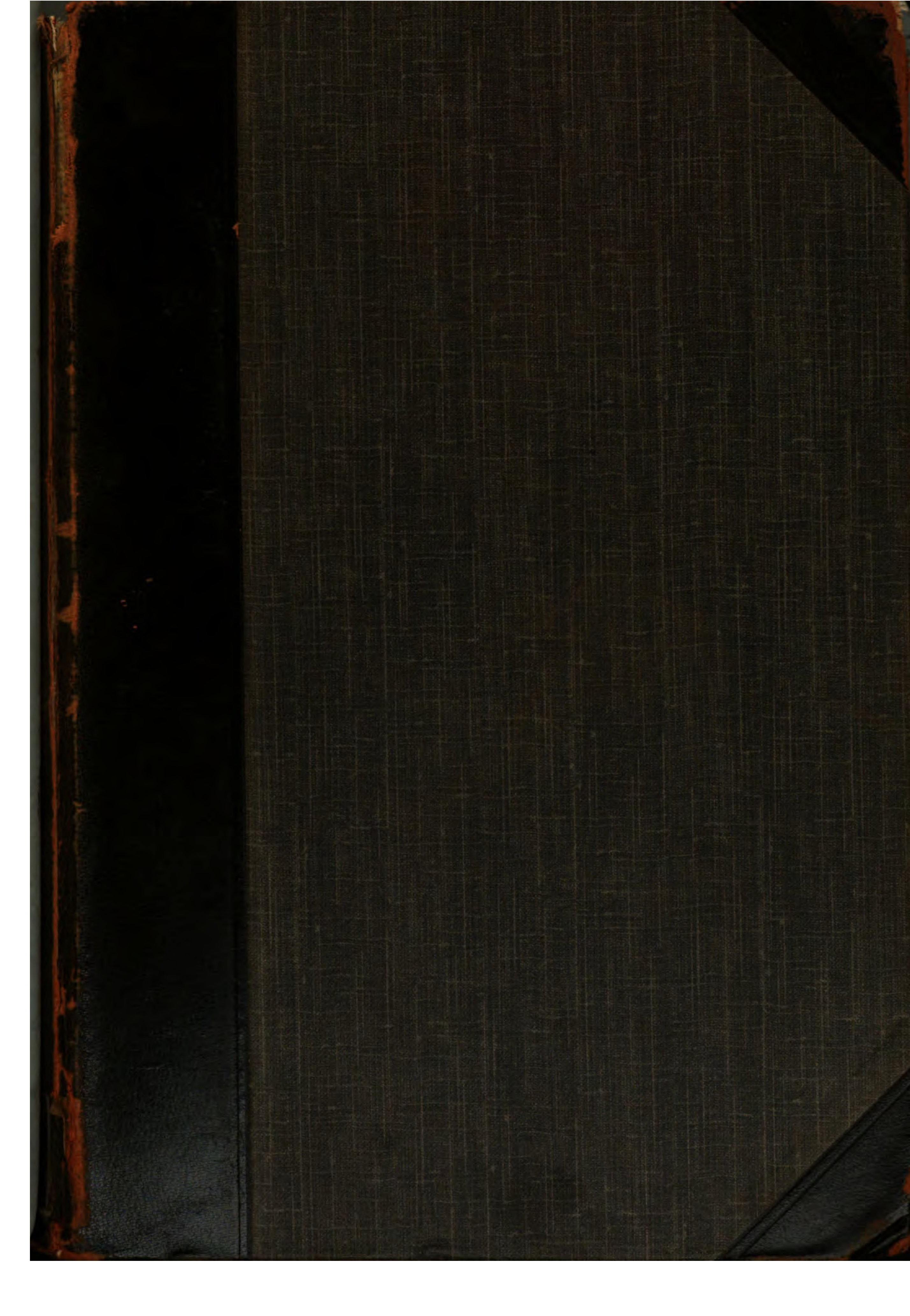
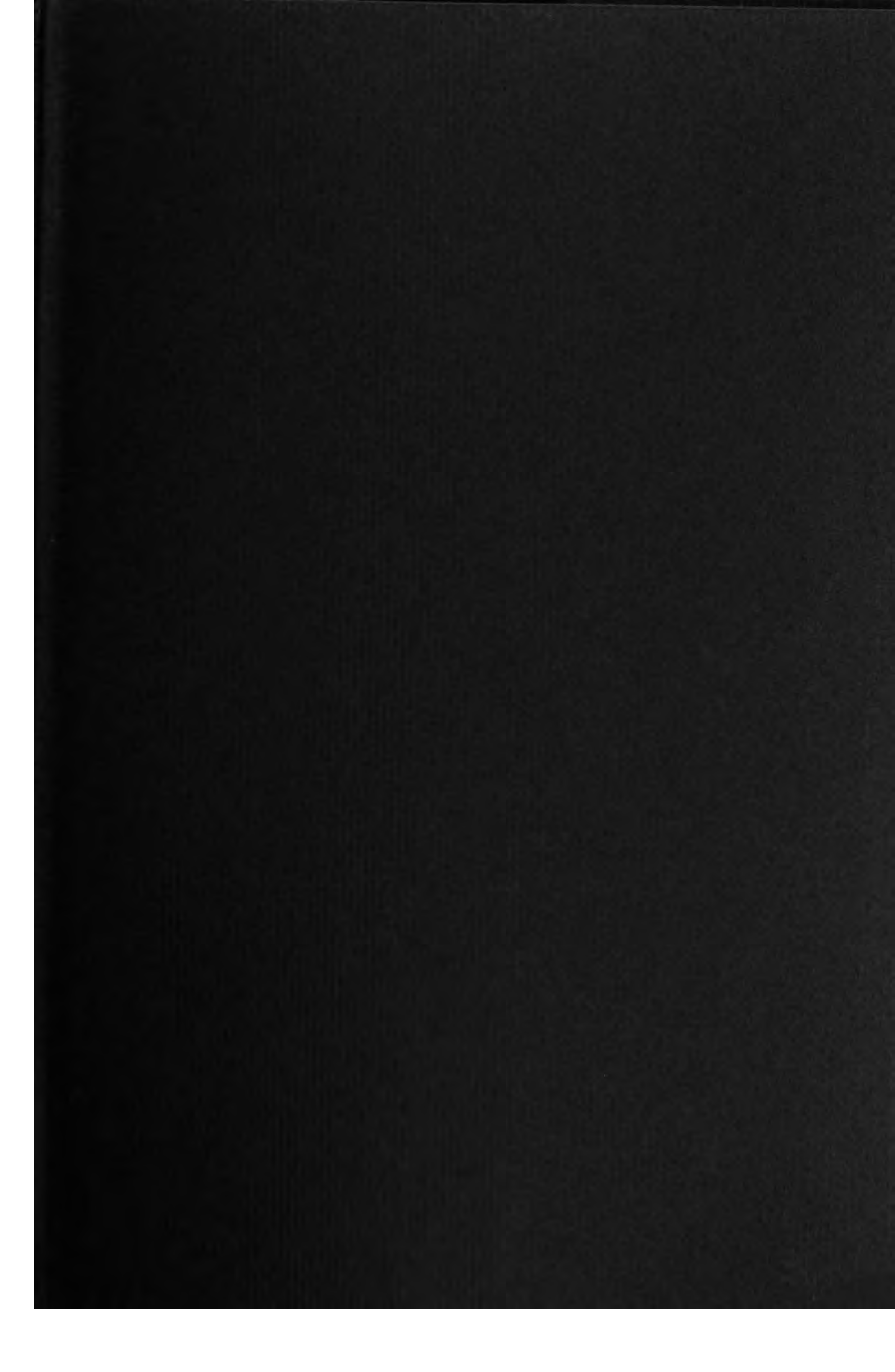
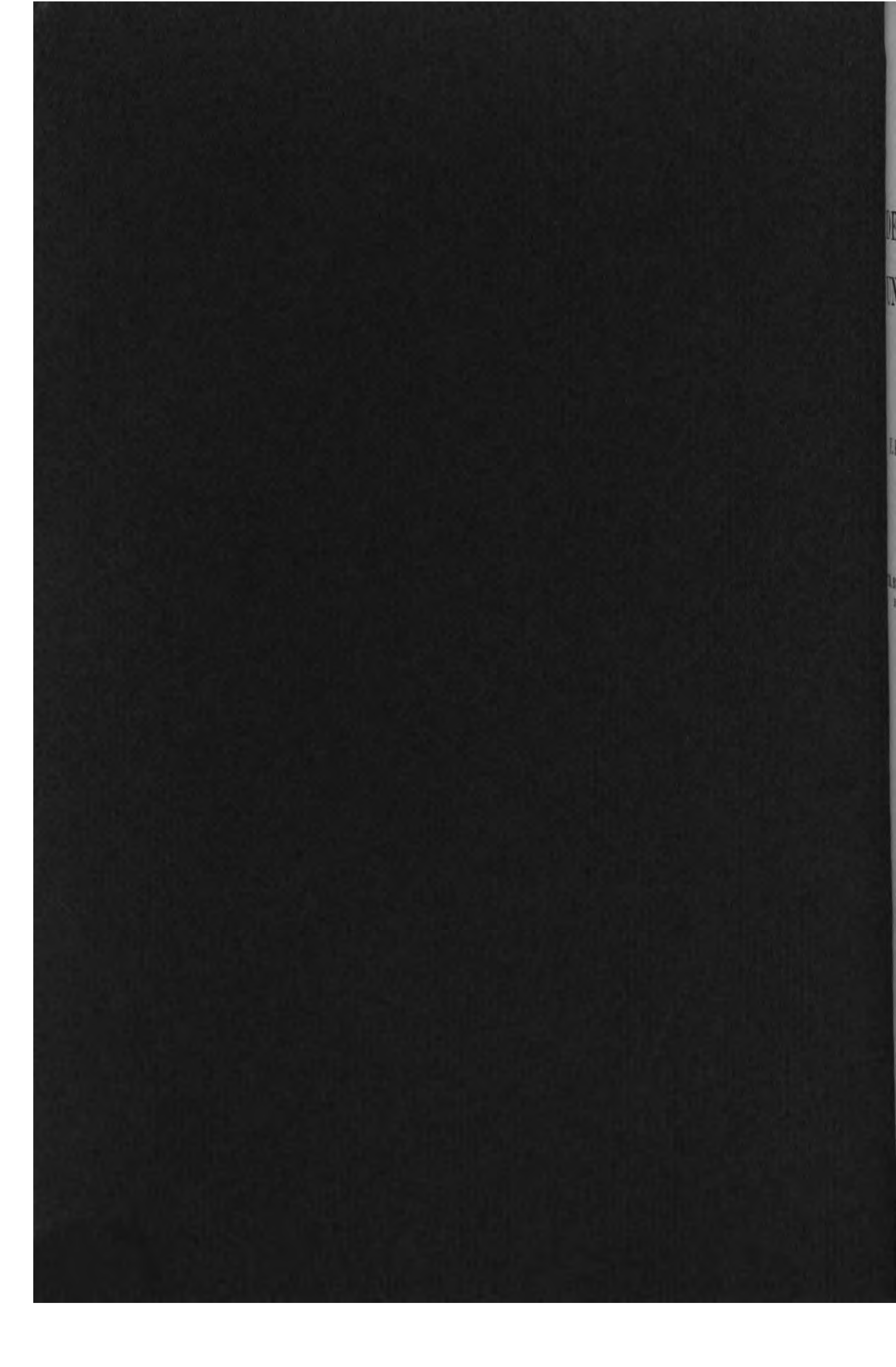






ERGEBNISSE
DER INNEREN MEDIZIN
UND KINDERHEILKUNDE

HERAUSGEGEBEN VON

F. KRAUS, O. MINKOWSKI, FR. MÜLLER, H. SAHLI,
A. CZERNY, O. HEUBNER

REDIGIERT VON

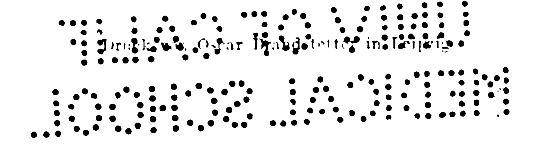
TH. BRUGSCH, L. LANGSTEIN, ERICH MEYER, A. SCHITTENHELM
BERLIN BERLIN STRASSBURG ERLANGEN

ACHTER BAND

MIT 39 TEXTABBILDUNGEN UND 9 TAFELN



BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1912



Druck von Oscar Brandstetter in Leipzig.

Inhaltsverzeichnis.

I. Experimentelle Poliomyelitis.

Von

Paul H. Römer-Marburg.

(Mit 3 Tafeln.)

Literatur.

Achard und Grenet, Paralysie infantile et lymphocytose arachnoidienne. Rev. neurol. 1903.

Achard und Levi, Radiographie des Os dans paralysie infantile. Nouv. iconogr. de la Salp. 1897.

Alessandrini, Les atrophies musculaires tardives consécutives à la paralysie spinale infantile. Ebenda 1909.

Alsberg, Kasuistische Beiträge zur Klinik der Heine-Medinschen Krankheit. Arch. f. Kinderheilk. **56.** S. 1—3.

Andersson. Report of an epidemic of two hundred and seventy-nine cases of acute poliomyelitis. Pediatrics 1910.

— und Frost, Abortivfälle von Poliomyelitis acuta. Journ. of Amer. Med. Assoc. 4. März 1911.

André, Verhandl. des med. Kongr. Bordeaux 1895.

Archambault und Damaschino, Recherches cliniques et anatomo-pathologiques sur un cas de paralysie spinale de l'enfance au 26. jour de la maladie. Rev. mens. des malad. de l'enf. 1883.

Armstrong, A small epidemic of seventeen cases of poliomyelitis. Pediatrics 1910.

Auerbach, Über gehäuftes Auftreten und über die Ätiologie der Poliomyelitis ant. acut. infant. Jahrb. f. Kinderheilk. **50.** 1899.

Babes und Varnali, Des myélites infectieuses. Arch. des sciences médicales. **1.** 1896.

Babinski und Nageotte, Contribution à l'étude du cytodiagnostic du liquide cephalo-rachidien dans les affections nerveuses. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit. 1901.

Baginsky, Zur Kasuistik der Poliomyelitis epidemica. Deutsche med. Wochenschr., 20. Jan. 1911.

Bailey und Ewing, A contribution to the study of acute ascending (Landrys) paralysis. Journ. of nerv. and ment. dis. 1896.

Ballet und Dutil, De quelques accidents spinaux déterminés par la présence dans la moelle d'un ancien foyer de myélite infantile. Rev. de méd. 1884.

— Les myélites infectieuses expérimentales. Leçons de clinique médicale. Paris 1897.

Barnes und Miller, A case of acute poliomyelitis. Brain. **30.** 1907.

Batten, J. C., Paralysie infantile. Ann. de Méd. et Chirurg. infant. **6.** S. 154 bis 160.

— A lecture on acute poliomyelitis and encephalitis. Lancet. **2.** 1902. S. 1677.

— Frederick E., The Pathology of infantile paralysis (Acute ant. Pol.). Brain. **107.** 1904. S. 376.

Batten, Die Epidemiologie der akuten Poliomyelitis. Brit. Med. Assoc. in Birmingham, 28. Juli 1911.
Bauer, M. A., Lésions des ganglions rachidiens dans un cas de poliomyélite antérieure subaigue de l'adulte (type scapulo-huméral). Soc. de Biol. 27. Nov. 1909.
— Lésions des ganglions rachidiens dans un cas de syndrome de Landry. Soc. de Biol. 67. 1910.
Baumann, Beiträge zur Kasuistik der Poliomyelitis anterior acuta. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1905.
Becker, Beitrag zur Bibliographie und Geschichte der akuten und chronischen epidemischen Kinderlähmung. Diss. Bonn 1910.
Beneke, Über Poliomyelitis acuta. Münchener med. Wochenschr. 4. 1900.
Berg, Poliomyelitis anterior as an epidemic disease. Medical Record. 78. 1908. S. 1.
Berliner, Zur Prognose der Poliomyelitis anterior acuta. Wiener klin. Wochenschr. 21. 1909.
Bernard et Maury, Soc. méd. des hôpit., 8. Nov. 1910.
Bezy, Un cas d'encéphalite aigue et deux cas de poliomyélite antérieure chez les enfants. Arch. méd. de Toulose 1907.
— La paralysie infantile et la méningite cérébro-spinale dans la région toulousaine. Arch. méd. de Toulouse, 15. Nov. 1910.
Bickel, Ein Fall von akuter Poliomyelitis beim Erwachsenen unter dem Bilde der aufsteigenden Paralyse. Diss. Bonn 1898.
Bielschowsky, Zur Histologie der Poliomyelitis anterior chronica. Zeitschr. f. klin. Med. 37. 1—2.
Bing, Beitrag zur Kenntnis der endogenen Rückenmarksfasern beim Menschen. Arch. f. Psychiatrie. 39. 1905.
Bonhoff, Diskussionsbemerkungen im ärztlichen Verein zu Marburg. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 105.
— Zur Ätiologie der Heine-Medinschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 12.
Bouchut, De la nature et du traitement des paralysies essentielles de l'enfance. Union médicale. 4. 1867.
— E., Traité des maladies des nouveau-nés des enfants à la mamelle et de la sec. enf. VII. éd Paris 1878.
Bradford, Lovett, Brackett, Thomdike, Souther and Osgood, Methods of treatment in infantile paralysis. Boston 1910, Wright and Porter Printing.
Bramwell, 76 Fälle von Poliomyelitis anterior acuta. Scott. Med. and Surg. Journ. Juni 1908.
Brorström, Akute Kinderlähmung und Influenza. Leipzig 1910.
Briegleb, Über die Frage der infektiösen Natur der akuten Poliomyelitis. Diss. Jena 1890.
Brünniche, Über sogenannte essentielle Lähmung bei kleinen Kindern. Jahrb. f. Kinderkrankh. 36.
Buccelli, Paralisi spinale e cerebrale infantile a forma epidemica. Policlinico 12. 1897.
Bülow-Hansen und Harbitz, Beiträge zur Lehre der akuten Poliomyelitis. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. 25. 1899.
Buss, Ein seltener Fall von atrophischer Spinallähmung (Poliomyelitis ant. chron. adult.) mit Übergang in akute Bulbärmyelitis. Berliner klin. Wochenschr. 1887, 28.
Buzzard, A clinical lecture on cases illustrating the infective origin of infantile paralysis. Lancet. 1898. Nr. 4360.
— Certain acute infective or toxic conditions of the nervous system. Lancet. 1907.
Cadwalader, Williams B., Ac. Ant. Pol. A Pathological Study of Three Cases. Lancet. 50. S. 482.

Calabrese, Identité des paralysies cérébrales et spinales infantiles. Congrès de la Société italienne de Médecine interne. Rom, 28.—31. Okt. 1902.
— Contributo allo studio della paralisi infantile. Riforma med. 19. 1903.
Camus und Sézary, Poliomyélite antérieure aigue de l'adolescence à topographie radiculaire. Rev. neurol. 1907.
Canestrini, Über neue Symptome bei der Heine-Medinschen Erkrankung. Jahrb. d. Psych. u. Neurol. 31.
Carganico, Ein Fall von Paralyse infant. spin. Deutsche Klinik. 1864.
Carles, Sur quelques cas de scoliose liée à l'existence de la paralysie infantile. Rev. d'orthopaed. 1909.
— Sur quelques cas de paralysie des muscles de la paroi abdominale au cours de la poliomyélite antérieure aigue. Gaz. hebd. des Soc. méd. de Bordeaux. 1908.
Cassirer, Über metastatische Abscesse im Zentralnervensystem. Arch. f. Psychiatrie. 36. 1902.
— Fall von abgelaufener Poliomyelitis und Muskelatrophie. Neurol. Zentralbl. 1898.
— Neuere Erfahrungen über die akute Kinderlähmung. Berliner klin. Wochenschr. 50. 1910.
Catola, A proposito di un caso di mielite acuta a tipo ascendente con speciale reperto batteriologico. Policlinico S. M. 1911. Nr. 1.
Caverly, History of an epidemic of acute disease of unusual type. Medical Record. 1894.
— Notes of an epidemic of acute anterior poliomyelitis. Journ. of Amer. med. Assoc. 26. 1896.
Ceni, La formazione di cavita medollari in un caso di poliomyelite ant. acuta. Riv. sper. di Fren. 30. 1904.
Cestan, Tremblement héréditaire et atrophie musculaire tardive chez un malade porteur d'un foyer ancien de paralysie infantile. Progrès méd. 1899.
— und Huet, Contribution clinique à l'étude de la topographie des atrophies musculaires myélopathiques. Nouv. iconogr. de la Salp. 1902.
Cestano-Savini und Savini, Zur Kenntnis der pathologischen Anatomie und der Pathogenese eines unter dem Bilde der aufsteigenden Landryschen Paralyse verlaufenden Falles von Poliomyelitis beim Kinde. Arch. f. Psychiatrie. 1909.
Chapin, Epidemic paralysis in children. Journ. of Amer. med. Assoc. 1. Dez. 1900.
Charcot et Joffroy, Cas de paralysie infantile spinale avec lésions des cornes antérieures de la moelle épinière. Arch. de phys. normale et pathol. 3. 1871.
— S. M., Leç. sur les malad. du syst. nerv. Publ. par Bourneville. 2. II. ed. Paris 1877.
Clopatt, Über einen Fall von Poliomyelitis anterior acuta mit oculo-pupillären Symptomen. Deutsche med. Wochenschr. 38. 1905.
Coldewin, Olav, En epidemi of pol. ant. ac. Hosten 1903. Tidskrift f. d. norske lageforening 1906. N. F. Jahrg. 26. S. 62.
Collin et des Cilleuls, Lésions précoces de la substance grise, dans la poliomyélite aigue de l'adulte. Compt. rend. de la Soc. de biol. 70. 1911.
Collins, The epidemiology of poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc. 54. 1910. 24.
— and Romeiser, An Analysis of Five Hundred Cases of Spinal Infantile Paralysis. Ebenda. 50. Nr. 22. S. 1766.
— A Study of Three Cases of Acute Ant. Pol. Occurring in the Recent Epidemic in New York City. Medical Record. 74. S. 248. (Sitzungsbericht.)
Concetti, Rapport sur les méningites aigues non tuberculeuses chez les enfants. XIII. Internat. med. Kongreß 1900.
Cordier, Relation d'une épidémie de paralysie atrophique de l'enfance. Lyon médical. 1888.
Cornil, Paralysie infantile. Compt. rend. des séances et mém. de la Soc. de Biol. Nov. 1863.

Coulter, Additional observations on acute poliomyelitis. Pediatrics. 1910.
Courmont et Bonne, Archives de neurologie. 8. 1899.
Crouzon, Return of paraplegia in a case of old infantile paralysis. Rev. of Neurol. and Psych. 1907.
Cruchet, Sur un cas de paralysie infantile à forme monoplégique brachiale. Arch. gén. de méd. 1905.
— Etude critique sur les rapports de la méningite cérébrospinale et de la paralysie infantile. Journ. méd. franç. 1910.
Dahm, Diskussionsbemerkungen im Duisburger Ärzte-Verein, 26. Nov. 1909, Münchner med. Wochenschr. 1909, 49.
Dauber, Zur Lehre von der Poliomyelitis anterior acuta. Deutsche Zeitschr. f Nervenheilk. 4. 1893.
Davidson, Lancet. Febr. 1911.
Déjérine, Note sur deux cas de paralysie infantile. Le Progrès méd. 1878.
— et Huet, Contribution à l'étude de la paralysie atrophique de l'enfance à forme hémiplégique. Arch. de physiol. 1888.
Dénéchan et Grosgeorges, Une épidémie de paralysie infantile en Anjou. Paris méd., 22. April 1911.
Dercum, Journ. of nerv. and ment. dis. 1900.
Dethloff, Om poliomyelitismikroben. (Nogle bemerkninger ianledning of Diskussionen i. Medicinsk selskab. Kristiania.) Norsk. Magaz. for Laegevidenskaben 1906. Nr. 3. S. 361.
Dixon, Fox und Rucker, Mikroorganismen, gefunden im Blute akuter Poliomyelitisfälle. Gesundheitsamt des Staates Pennsylvanien. 1911.
Duchenne fils, De la paralysie atrophique graisseuse de l'enfance. Arch. génér. de Méd. 1864. Juillet, Août, Oct.
— de Boulogne, De l'électrisation localisée. Paris 1855 und 1870. III. éd.
Dupré und Huet, Paralysie spinale infantile localisée aux muscles du groupe radiculaire supérieure de plexus brachial. Rev. neurol. 1902.
Duquennoy, Sur une forme à début douloureux de la paralysie infantile. Dissertation, Lille 1898.
Dutil et Ballet, De la paralysie ascendante de Landry. Semaine méd. 1895.
Eckert, Über das akute Stadium der epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 3.
Edinger, Vom Bau und einigen Erkrankungen des Nervensystems. Jahreskurse f. ärztl. Fortbildung 1910, Heft 5.
Edwards, Contribution à l'étude de la paralysie spinale aigue de l'adulte et de sa nature. Thèse de Paris 1898.
Eichberg, A case acute ascending paralysis; rapidity fatal issue. Med. Record N. Y. 1891.
Eichelberg, Über spinale Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 3.
Eichhorst, Poliomyeloencephalitis acuta infectiosa. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte, 10. Juli 1910.
Eisenlohr, Über akute Bulbär- und Ponsaffektionen. Arch. f. Psychiatrie 1879.
— Zur Pathologie und patholog. Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 26. 1880. S. 557.
— Poliomyelitis anter. subacut. cervicalis circumscripta beim Erwachsenen. Neurol. Zentralbl. I. Jahrg. 1892. S. 409.
— Zur Lehre von der akuten spinalen Paralyse. Arch. f. Psychiatrie. 5. 1875.
Ellermann, Über den Befund von Rhizopoden bei zwei Fällen von Pol. ac. Zentralbl. f. Bakteriol. 40 (Orig.). Heft 5. S. 648.
— Ej eudommelige Celler i Spinalvasken ved et Tilfaelde af Pol. ac. Hosp. Tid. 1905, 47. S. 1134.
Engel, Fr., Bakteriologisches Ergebnis einer Lumbalpunktion bei Poliomyelitis ant. Prager med. Wochenschr. 1900, 22.
Erb, W., Über akute Spinallähmung bei Erwachsenen und über verwandte spinale Erkrankungen. Arch. f. Psych. und Nervenkrankh. 5. 1875. S. 758.

Erb, W., Über Modifikationen der partiellen Entartungsreaktion und über das Vorkommen der chron. atroph. Spinallähmung beim Kinde. Neurol. Zentralbl. 1883. Nr. 8. S. 169.
— Zur Lehre von den Unfallserkrankungen des Rückenmarks. Über Poliomyelitis ant. chron. nach Trauma. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **11.** S. 122.
— Poliomyelitis acuta superior. Deutsche med. Wochenschr. 1906.
Eshner, A possible second attack of acute anterior poliomyelitis in the same patient. Med. Record 1910, 13.
Fétra, Early symptoms in 63 cases of the recent epidem. of Pol. Arch. of Paed., Mai 1909.
Flexner, The Contribution of experimental to human Poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc., 24. Sept. 1910.
— The control of epidemic poliomyelitis. Amer. Journ. of dis. of Children, August 1911. **2.**
— and Clark, Experimental poliomyelitis in monkeys. Journ. of Amer. Med. Assoc., **56.** Nr. 7. 18. Febr. 1911.
— — Contamination of the fly with poliomyelitisvirus. Ebenda. 10. Juni 1911. **56.** Nr. 23.
— and Lewis, The transmission of acute poliomyelitis to monkeys. Ebenda. **53.** 1909, 20. 13. Nov. 1909.
— — The transmission of acute poliomyelitis to monkeys. Ebenda. **53.** 1909, 23. 4. Dez. 1909.
— — The nature of the virus of epidemic poliomyelitis. Ebenda. **53.** 1909, 25. 18. Dez. 1909.
— — Über experimentell erzeugte akute Poliomyelitis bei Affen und die Natur ihres Erregers. Münchner med. Wochenschr. 1910, 2.
— — Epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1. Jan. 1910.
— — Epidemic poliomyelitis in monkeys. A mode of spontaneous infection. Ebenda. 12. Febr. 1910.
— — Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Ebenda. 2. April 1910. Nr. 14. **54.**
— — Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of experimental medic. **12.** 1910, 2.
— — Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Journ. of Amer. Med. Assoc. **54.** Nr. 22.
— — Experimental epidemic poliomyelitis in monkeys. Ebenda. **55.** 1910.
Foerster, Ein Fall von Poliomyelitis im obersten Halsmark. Allg. med. Zentralzeitung 1902.
— Zur Symptomatologie der Poliomyelitis anterior acuta. Berliner klin. Wochenschrift 1909, 49.
Forssner und Sjövall, Über die Poliomyelitis acuta samt einem Beitrag zur Neuronophagiefrage. Zeitschr. f. klin. Med. 1907.
Fox, The pathogenesis of poliomyelitis. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. Ref. **49.** Heft 20/21.
Frey, Über temporäre Lähmungen usw. Berliner klin. Wochenschr. 1874. 1—3.
Friedländer, Über Verkalkung der Ganglienzellen. Virchows Arch. **88.** 1882.
Frissell, Poliomyelitis anterior epidemica. Journ. of Amer. Med. Assoc. 4. März 1911.
Fraenkel, A., Demonstration von mikroskopischen Präparaten eines Falles von spinaler Kinderlähmung. Verein f. innere Med. in Berlin. 19. November 1906. Deutsche med. Wochenschr. 1907, 2.
v. Frankl-Hochwart, Über die gegenwärtige Poliomyelitisepidemie in Wien. Münchner med. Wochenschr. 1908, 49.
Friedjung, Zur Kenntnis der Poliomyelitis anterior acuta. Wiener med. Wochenschrift 1909, 39.

Frost, Conferences on epidemic poliomyelitis of the meeting of the American Public Health Association Milwaukee, September 1910. Publ. Health Reports. 1910. 41.

— The field investigation of epidemic poliomyelitis. Ebenda. **25.** 1910, 46.

Fürntratt, Über Poliomyelitisepidemien mit besonderer Berücksichtigung der diesjährigen Epidemie in Steiermark. Das österreichische Sanitätswesen. Jahrgang XXI, 1909, Beil. zu Nr. 49. S. 79.

Gasters, Vorläufige Mitteilung über anscheinend epidemisches Auftreten von Poliomyelitis anterior, der sog. Heine-Medinschen Krankheit. Zeitschr. f. Med.-Beamte 1909, 17.

Geirsvold, Epidemisk „poliomyelit". Bacteriologiske undersogelsor. Norsk Magazin for Laegevidenskaben. Dez. 1905, S. 1280.

Gibney und Wallace, The recent epidemic of poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc. **49.** 1907, 25.

van Gehuchten, Pol. ou Polynévrite. Un cas de paralysie segmentaire. Annales de la Soc. belge de Neurol. 1899. Nr. 6.

— La poliomyélite antérieure aigue de l'adulte. — Arch. de neurol. 1903. **16.** S. 331. (Sitzungsbericht.)

— Cas de poliomyélite antérieure aigue de l'adulte. Nevraxe 1904.

Gilbert et Lion, Les paralysies produites par le bacille d'Escherich. Compt. rend. de la Biol. 1892.

Gins, Ein Beitrag zur Poliomyelitisfrage nebst Beschreibung eines neuen für Versuche am Affen geeigneten Käfigs. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. **59.** 1911. Heft 4.

Gioseffi, Die spinale Kinderlähmung in unserer adriatischen Region. Revista di clinica pediatria. 1911, 8.

Goldscheider, Über Poliomyelitis anterior. Verein für innere Medizin zu Berlin. 2. Jan. 1893 und 23. Jan. 1893. Berliner klin. Wochenschr. 1893. 16 u. 30.

— Über Poliomyelitis. Zeitschr. f. klin. Med. **23.** 1893.

— und Brasch, Poliomyelitis. Handb. d. path. Anat. d. Nervensystems. Berlin 1903.

Gombault, Notes sur un cas de paralysie spin. de l'adulte suivi d'autopsie. Arch. de physiol. norm. et pathol. 1873.

Gossage, The etiology of infantile paralysis. Amer. Journ. of Med. Sc. 1902. S. 789.

Gowers, W. R., A manual of diseases of the nervous system. Second edit. **1.** London 1892.

— A case of anterior poliomyelitis and multiple neuritis. The clinical Society's transactions. Ref. in Arch. de neurol. **25.** 1893. S. 141.

Grawitz, Ein Fall von Poliomyelitis acuta bei einer Erwachsenen. Berliner klin. Wochenschr. 1896, 12.

Grober, Zu der rheinisch-westfälischen Epidemie von spinaler Kinderlähmung. Med. Klin. 1909, 47.

— Die akute epidemische Kinderlähmung. Fortschritte d. deutsch. Klinik. 1910.

Grosgeorges, La poliomyelitie dans l'Anjou. Thèse de Paris. 1911.

Guinon et Rist, Deux cas de poliomyelite antérieure aigue sans réaction méningée cytologique chez un frère et une soeur. Compt. rend. de la Soc. des hôpit. de Paris. 1903.

Gumpertz, Über einen ungewöhnlichen Fall von Poliomyelitis anterior acuta adultorum auf infektiöser Grundlage. Berliner klin. Wochenschr. 1900, 16.

Hagenbach, Über Poliomyelitisepidemien in der Schweiz. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. Jg. 40, Heft 33—36.

Harbitz, F., Poliomyelitis-Epidemien. Tidskrift f. d. norsk. laegeforening. N. F. 1906. Jg. 16. S. 82.

— und Scheel, Pathologisch-anatomische Untersuchungen über akute Poliomyelitis und verwandte Krankheiten von den Epidemien in Norwegen 1903 bis 1906. Christiana 1907.

Harbitz und Scheel, Akute Poliomyelitis und verwandte Krankheiten. Pathologisch-anatomische Untersuchungen aus den Epidemien in Norwegen 1903 bis 1906. Deutsche med. Wochenschr. 1907, 48.
— — Epidemic acute Poliomyelitis in Norway in the years 1903—1906. Journ. of Amer. Med. Assoc. **49.** 1907, Nr. 17.
— — The microbe of poliomyelitis. Ebenda. **50.** 1908, 4.
Heimann, Clinical study of anterior Pol. Arch. of Paed. 1909.
Heine, J., Beobachtungen über Lähmungszustände der unteren Extremitäten und deren Behandlung. Stuttgart 1840.
— Spinale Kinderlähmung. 2. Aufl. Stuttgart 1860.
Higier, Zur Klinik der Schweißanomalien bei Poliomyelitis ant. (Kinderlähmung) und post. (Herpes zoster). Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **20.** 1901.
Hlava, Poliomyelitis anterior acuta partialiter haemorrhagia. Zit. nach Jagic, Wiener med. Wochenschr. 1899.
Hochhaus, Über Poliomyelitis acuta. Münchner med. Wochenschr. 1909, 46.
Hoche, Über spinale Kinderlähmung. Arch. f. öffentliche Gesundheitspflege in Elsaß-Lothringen. **22.** 1902. S. 97.
— Experimentelle Beiträge zur Pathologie des Rückenmarks. Arch. f. Psychiatrie. **32.**
Hoffmann, Cerebrale und spinale Kinderlähmung bei Geschwistern. Münchner med. Wochenschr. 1904, 50.
— Zur Kenntnis der syphilitischen akuten und chronischen atrophischen Spinallähmung. Neurol. Zentralbl. 1909.
— Über eine Epidemie von Poliomyelitis ant. ac. in der Umgebung Heidelbergs im Sommer und Herbst 1908 und bemerkenswerte Beobachtungen aus früheren Jahren. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **30.** 8. Dez. 1909.
Högyes, Lyssa. Spezielle Pathologie und Therapie von Nothnagel. **5.** Wien 1897.
Hohmann, Zur Behandlung des Frühstadiums der Poliomyelitis anterior acuta. Münchner med. Wochenschr. 1909.
Holt, Emmet and Bartlett, The Epidemiology of acute Poliomyelitis, a Study of thirty-five Epidemies. Amer. Journ. of Med. Sc. Mai 1908.
Holt, Some clinical features of epidemic poliomyelitis. Arch. of Pediatrics. 1910.
Homen, De l'action du streptocoque et de ses toxines sur les nerfs, les ganglions spinaux et la moelle épinière. Compt. rend. de la Soc. de biol. **3.** 1896. 10. sér. S. 518.
— und Laitinen, Die Wirkung einiger Bakterien und ihrer Toxine auf periphere Nerven, Spinalganglien und das Rückenmark. Zieglers Beitr. **25.** 1899.
Huet, Un cas de paralysie spinale infantile avec participation du nerf recurrent. Rev. neurol. 1900.
Huismans, Über die Poliomyelitis anterior acuta. Deutsche Ärzteztg. 15. Nov. 1909. Heft 22.
Ibrahim und Herrmann, Über Bauchmuskellähmung bei Poliomyelitis anterior acuta im Kindesalter. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1905.
Immermann, Über Poliomyelitis anterior acuta und Landrysche Paralyse. Neurol. Zentralbl. 1885.
Jagic, Zur Kenntnis der akuten Poliomyelitis der Erwachsenen. Wiener med. Wochenschr. 1899, 9 und 11.
Jendrassic et Marie, Contribution à l'étude de l'hémiatrophie cérébrale par sclérose lobaire. Arch. de physiol. **3.**
Joest und Degen, Untersuchungen über die pathologische Histologie, Pathogenese und postmortale Diagnose der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarkserkrankung (Bornaschen Krankheit) der Pferde. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. der Haustiere. **9.**
Jörg, Über die Verkrümmungen des menschlichen Körpers und eine rationelle Heilart derselben. Leipzig 1810. S. 85.
Jogichess, Zur Epidemiologie der Poliomyelitis acuta anterior. Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 2048.
Johannessen, Bemerkninger om Poliomyelitis anterior acuta. Norsk Mag. for Laegevidenskaben. **16.** 1901. S. 299.

Johnson and Clarke, On a remarkable case of extreme muscular atrophy etc. Med. Chir. Transactions. **51.** London 1868.
Jones, Infantile paralysis as observed in health district Nr. 15 during 1909. Boston 1910, Wright and Porter Printing Co.
Kadyi, Über die Blutgefäße des menschlichen Rückenmarks. Lemberg 1889.
v. Kahlden, Über Entzündung und Atrophie der Vorderhörner des Rückenmarks. Zieglers Beitr. **18.** 1893. S. 113.
— Neuere Arbeiten über Poliomyelitis anterior acuta. Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **5.** 1894.
— Über Entzündung und Atrophie der Vorderhörner des Rückenmarks. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1901.
Kaiserliches Gesundheitsamt, Ratschläge an Ärzte für die Bekämpfung der akuten epidemischen Kinderlähmung (Poliomyelitis acuta infantum). Berlin 1910. Verlag von Julius Springer.
Kalischer, Über Teleangiektasien mit unilateraler Hypertrophie und über Knochenverlängerung bei spinaler Kinderlähmung. Monatsschr. f. Psych. und Neurol. 1899.
Kandutsch, Einige Erfahrungen über Heine-Medinsche Erkrankungen im Bezirk Deutsch-Landsberg (Steiermark). Der Amtsarzt. Jahrg. II. 1910. Nr. 11.
Kawka, Beitrag zur pathologischen Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Inaug.-Diss. Halle 1889.
Kennedy, Recherches sur quelques formes de paralysie, qui se manifestent chez les enfants. Arch. génér. de Méd. 4. série. **23.** 1850. S. 311.
— On some of the forms of paralysis which occurr in early life. Dublin quarterly Journ. **9.** 1859, und **22.** 1861.
Kerr, The infectioness and contagiosity of acute poliomyelitis. New York State Journ. med. 1909.
Key und Retzius, Studien in der Anatomie des Nervensystems und des Bindegewebes. Stockholm 1875/76.
Knoepfelmacher, Experimentelle Übertragung der Poliomyelitis anterior acuta auf Affen. Med. Klinik 1909, 44.
Koplik, Akute Poliomyelitis (an epidemy). Arch. of Pediatr. Mai 1909.
Kramer, Die spinale Kinderlähmung, Med. Klin. 1909, 52.
Kraus, Über das Virus der Poliomyelitis acuta, zugleich ein Beitrag zur Frage der Schutzimpfung. Wiener klin. Wochenschr. 1910, 7.
— Über filtrierbares Virus und über das Wesen der Poliomyelitis acuta. Med. Klin. 1910, 12.
— Experimentelle Beiträge zur Frage der Schutzimpfung bei Poliomyelitis acuta. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **9,** 2.
Krause, P., Zur Kenntnis der westfälischen Epidemie von akuter Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1909, 42.
— Kurze Mitteilung über die rheinisch-westfälische Epidemie von akuter Kinderlähmung. Verhandl. des Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1910.
— Die akute epidemische Kinderlähmung. Therap. d. Gegenw. 1911. Nr. 4 u. 5.
Krause und Meinicke, Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschrift. 1909, 42.
— — Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. II. Mitteilung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 14.
Laborde, De la paralysie (dite essentielle) de l'enfance. Thèse de Paris 1864.
Lamy, Sur un cas d'encéphalite corticale et de poliomyélite antérieure associées. Rev. neurol. 1894.
— Sur les lésions medullaires expérimentales produites par les embolies aseptiques. Archives de physiologie normale et pathologique. 1895 u. 1897.
Landsteiner, k. k. Gesellschaft der Wiener Ärzte. 18. Dez. 1908.
— Bemerkungen zu der Mitteilung von P. Krause und E. Meinicke: Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 1975.

Landsteiner, Technik der Untersuchungen über Poliomyelitis acuta. I. Ergänzungsband des Handbuches der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Jena 1911, G. Fischer.

— Diskussionsbemerkungen auf der 4. Tagung der Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriol. 47. Referate.

— und Levaditi, La transmission de la paralysie infantile aux singes. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 27. Nov. 1909.

— — La paralysie infantile expérimentale. Ebenda. 18. Dez. 1909.

— — La paralysie infantile expérimentale. Ebenda. 3. Jan. 1910.

— — La paralysie infantile expérimentale. Ebenda. 10. Jan. 1910.

— — La paralysie infantile expérimentale. Ebenda. 19. Febr. 1910.

— — La paralysie infantile expérimentale. Ebenda. 5. März 1910.

— — Etude expérimentale de la Poliomyelite aigue (Maladie de Heine-Medin). Ann. Pasteur 1910, 11.

— — et Pastia, Recherches du virus dans les organs d'un enfant atteint de poliomyélite aigue. Acad. des sciences, 12. Juni 1911.

— und Popper, Übertragung der Poliomyelitis anterior acuta auf Affen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 2.

— und Prasek, Übertragung der Poliomyelitis acuta auf Affen. II. Mitteilung. Ebenda. 4. 1910.

Lange, Zur Behandlung des Frühstadiums der Poliomyelitis. Münchner med. Wochenschr. 1909, 49.

Langermann, Über das Vorkommen von epidemischer Kinderlähmung im Kreise Gießen. Korrespondenzbl. d. ärztl. Vereine des Großherzogtums Hessen. 1909, 12.

Lasch, Zur Epidemiologie der Poliomyelitis anterior acuta. Der Amtsarzt. 1909, 11.

Leavitt, Report of some rather in frequent cases recurring in on obstetric prac tice. Northwestern Lancet, 1. Sept. 1902.

Lebredo y Recio, Poliomyelitis anterior aguda epidemica. Epidemia de Cuba 1909. Sanidad y beneficiencia. 1910.

Leegaard, Om poliomyelit med demonstration af mikroskopiske präparater. Forhandl. paadet 3 norske laegemode i Bergen. August 1889. S. 73.

— Beretning om en epidemi of Poliomyelitis anterior acuta i Bratsberg amt aar 1899. Norsk. Mag. for Laegevid 16. 1901. S. 377.

— Etgammelt aktstykke Pol. in Norway at 1868. Norsk. Mag. for Laegevidensk. Nov. 1907.

— Kliniske og epidemiologiske undersoegelser over den akute poliomyelit i Norge Videnskebs Aelskabets. Strifter Christiania 1909.

Leiner und v. Wiesner, Diskussionsbemerkungen zum Vortrage des Herrn Zappert: Poliomyelitiserkrankungen in Wien. Gesellsch. f. innere Med. und Kinderheilk. zu Wien. (Pädiatr. Sekt.) 18. Nov. 1909. Berliner klin. Wochenschr. 1909, 51.

— — Experimentelle Untersuchungen über Poliomyelitis acuta inferior. Wiener klin. Wochenschr. 1909, 49. 1910, 3, 9 u. 22.

— — Experimentelle Untersuchungen über Poliomyelitis acuta. Wiener med. Wochenschr. 1910, 42.

Lentz und Huntemüller, Über akute epidemische Kinderlähmung. Zentralbl. f. Bakt. 47. 1910. Ref.

— — Experimentelle Poliomyelitis. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. 56, 3. 1910.

— — Diskussionsbemerkungen bei der Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakt. 47. Ref.

Léri et Wilson, Un cas de poliomyélite antérieure aigue de l'adulte avec lésions médullaires en foyers. Nouv. iconogr. de la Salp. 1904.

Levaditi und Landsteiner, Recherches sur la paralysie infantile expérimentale. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 3. Jan. 1910.

Levaditi, Essais de culture du parasite de la paralysie infantile. Prese méd. 1910, 6.

Levaditi et Stanesco, Paralysie faciale provoquée chez le singe par le virus de la poliomyelite aigue. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 12. Febr. 1910.

— — Lésions nerveuses et atrophie musculaire chez les singes atteintes de paralysie infantile. Ebenda. 16. April 1910.

Levaditi und Landsteiner, Action exercée par le thymol, le permanganate de potasse et l'eau oxygénée sur le virus de la poliomyélite aigue. Ebenda. 30. April 1910.

Levaditi, L'étude expérimentale de la poliomyélite aigue. Presse méd. 1910. 33 et 41.

— The recent epidemiological and experimental researches on infantile paralysis. Journ. of the royal institute of public health. **19.** 1911. 1—3.

Lewandowsky, Die Heine-Medinsche Krankheit, bzw. akute Poliomyelitis. Jahrb. f. Kinderheilk. **78.** Heft 4.

Leyden, Beiträge zur pathologischen Anatomie der atrophischen Lähmung der Kinder und Erwachsenen. Arch. f. Psychiatrie. 1876.

— Über Poliomyelitis und Neuritis. III. Kongreß f. inn. Medizin. Berliner klin. Wochenschr. 1884, 20.

v. Leyden und Goldscheider, Spez. Pathologie und Therapie v. Notnagel. **10,** 2.

v. Leyden und Redlich, Myelitis acuta. Referate. Kongreß für innere Medizin. Berlin 1901.

Lhermitte, De la multiplicité des lésions et des symptomes de la soi-disant poliomyélite antérieure aigue épidémique. Semaine méd. 1909, 47.

Lindner und Mally, Zur Poliomyelitisepidemie in Ober-Österreich. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1910, 38.

Löcker, Die Poliomyelitisepidemie im österreichischen Landbezirke Steyr. Das österreichische Sanitätswesen. Jg. 21. 1909. Beilage zu Nr. 49. S. 71.

Looft und Dethloff, To tilfälde af poliomyelitis ant. ac. hos börn. Lumbalpunktion. Bakteriologisk. Untersögelse at spinalvädsken. Medicinisk Rev. 1901.

Lövegren, Bidrag till Kännedomen om Poliomyelitis anterior acuta och nära staende sjukdomsformer. Compt. rend. Congrès Helsingfors. 1908. S. 48.

— Zur Kenntnis der Pol. ant. ac. und subac. s. chron. Jahrb. f. Kinderheilk. u. psych. Erzieh. **61.** 1905, Heft 2.

Lovett, A Study of an. Pol. with an Analysis of 647 cases, from the childrens Hospital Boston. Med. Record. **78.** S. 1098. (Sitzungsbericht.)

— Occurence of Infantile Paralysis in Massachusetts in 1907. Boston Med. and Surg. Journ. 20. Juli 1908.

— Infantile Paralysis. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1908. Nr. 20.

— The occurence of ant. Pol. in Massachusetts in 1907. Med. Record. **74.** 1908. S. 779. (Sitzungsbericht.)

— The occurence of infantile paralysis in Massachusetts. Boston 1910, Wright and Porter Printing Co.

— and Emerson, The occurence of infantile paralysis in Massachusetts in 1908. Boston Med. and Surg. Journ. 12. Juli 1909.

— and Lucas, A study of six hundred and thirty-five cases of infantile paralysis. Journ of Amer. Med. Assoc. 1908.

Lucas, The diagnosis of infantile paralysis in the prodromal and early acute state etc. Boston 1910, Wright and Porter Printing Co.

Lundgreen, Om den s. k. akuta barnförnlamningen i Växjo provinsial läkaredistrikt ar 1905. Hygiea N. F. II. Jahrg. **6.** 1906. S. 1089.

Machol, Die chirurgisch-orthopädische Behandlung der spinalen Kinderlähmung. Münchner med. Wochenschr. 1910.

Mac Kenzie, Epidemic Poliomyelitis with a report of ten cases. Med. Record. **62.** 1902. S. 528.

Macphail, A preliminary note on an epidemic of paralysis in children. Brit. Med. Journ. Dez. 1894.

Marburg, Zur Pathologie der Poliomyelitis acuta. Wiener klin. Rundschau. 1909, 47.

Marchand, Über einen Fall von akuter Poliomyelitis bei einem Erwachsenen. Münchner med. Wochenschr. 1910.
Marie, Pierre, Hémiplégie cérébrale infantile et maladies infectieuses. Progrès méd. 1885.
— Leçons sur les maladies de la moelle. Paris 1892.
— La paraplégie cérébrale infantile. Bull. et mém. Soc. méd des hôpit. 1902.
— Sur la coincidence, chez un même malade de la paraplégie cérébrale infantile et de la paralysie spinale infantile. Ebenda. 1902.
— et Marinesco, Sur un cas de paralysie de Landry avec constation dans les centres nerveux de lésions poliomyélitiques liées à la présence d'un microbe. Semaine méd. 1895.
Marinesco, Contribution à l'étude de la nevrite ascendante. Presse méd. 1898.
— Beitrag zur Lehre von der infantilen Hemiplegie. Deutsche med. Wochenschr. 1902, 16.
— De la transmission du virus de la poliomyélite par le nerf périphérique et ses rapports avec les infections ascendantes. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 25. Febr. 1911.
— Sur l'histologie fine de la poliomyélite expérimentale. Ebenda, 15. Dez. 1910.
— Transmission du virus de la poliomyélite par le sympathique. Ebenda, 27 Mai 1911.
Marks, Infection of rabbits with the virus of poliomyelitis. Journ. of experim. Med. 14. 1911. Nr. 2.
Matthes, Sektionsbefund bei einer frischen spinalen Kinderlähmung. Zeitschr. f. Nervenheilk. 13. 1898.
Mayer, Die Behandlung der frischen Kinderlähmung durch Ruhigstellung. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 24.
— Epidemic poliomyelitis. Med. Record. 79. 1911. Nr. 7.
Mc. Clanaham, A brief report of the Nebrasca epidemic ef poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc. 55. 1910, 14.
Medin, Über eine Epidemie von spinaler Kinderlähmung. X. Internat. med. Kongr. Berlin 1890.
— Om den infantile paralysien. Nord. med. Ark. 28. 1896, 1.
— L'état aigu de la paralysie infantile. Arch. de méd. des enf. Mai, Juni 1898.
Meinicke, Zur Ätiologie der akuten epidemischen Kinderlähmung. Rheinisch-westfälische Gesellschaft für innere Medizin und Nervenheilk. 14. Nov. 1909. Münchner med. Wochenschr. 1910, 1.
— Experimentelle Untersuchungen über akute epidemische Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 15.
— Praktische Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen über akute epidemische Kinderlähmung. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1910.
Meyer. M., Die Elektrizität in ihrer Anwendung auf die praktische Medizin. 2. Aufl. Berlin 1861. S. 207.
— Über die Heine-Medinsche Krankheit (spinale Kinderlähmung) in der Provinz Schleswig-Holstein in den Jahren 1909/10. Arch. f. Kinderheilk. 56, 3.
Middleton, Glasgow Med. Journ. Juni 1894. Zit. nach Goldscheider.
Mitchell, Poliomyelitis in the adult. Involving all Four Extremities. Journ. of nerv. and ment. dis. 1903. S. 489. (Sitzungsbericht.)
Modena, Polyneuritis und Poliomyelitis. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 29. Heft 2.
Möbius, Schmidts Jahrbücher. 1884.
Mönckeberg, Anatomischer Befund eines Falles von „Landryschem Symptomenkomplex". Münchner med. Wochenschr. 1903, 45.
Money, The spinal cord of a recent and on old case of infantile palsy. Transact. of the pathol. Soc. of London. 35. 1884.
Morse, Akute Poliomyeloencephalitis. Med. and Surg. Journ. 164. 1911.
— Der Wert der Lumbalpunktion und der Leukocytenzählung bei der Poliomyeloencephalitis. Arch of Paed. 28. 1911.

Mott, Microscopical examination of the spinal cord, perifical nerves and muscles in a case of acute poliomyelitis. Arch. of neurol. 1899.
Müller, Franz. Die akute atrophische spinale Lähmung der Erwachsenen (Poliomyelitis acuta anterior). Wien 1890.
— Ed., Über die Frühstadien der spinalen Kinderlähmung. Münchner med. Wochenschr. 1909, 48.
— Die spinale Kinderlähmung. Berlin 1910, Julius Springer.
— Über die epidemische Poliomyelitis. Arch. f. Kinderheilk. **58.**
— Die Serodiagnose der epidemischen Kinderlähmung. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 24.
— A., Eine epidemisch auftretende Erkrankung des Nervensystems auf Nauru. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910.
Nannestad, Epidemie von Poliomyelitis anterior acuta im Bezirk Hvaler im Sommer 1904. Norsk. Mag. f. Laegevid., Nr. 4.
— Beretning om en epidemi of Pol. ant. ac. i Hvaler laegedistrikt sommeren 1904. Norsk. Mag. f. Laegevid., 3 R. **4.** 1906. S. 409—424.
Negri, zitiert nach Wickman.
Netter, Fréquence insolite des Poliomyélites en France pendant l'été et l'automne 1909. Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. 12., 19., 26. Nov. 1909.
— Unicité vraisemblable de la poliomyélite epidémique et de la paralysie infantile spinale. Ebenda. 10., 31. Dez. 1909.
— Apparation sous forme épidémique de la paralysie infantile à Paris et sa banlieue en 1909. Bull. de l'Acad. de méd. 31. Mai 1910.
— Méningites bénignes d'allure épidémique. Bull. et mém. Soc. med. des hôpit. 21. Okt. 1910.
— Paralysies infantiles à début méningitiques. Formes méningitiques de la maladie de Heine-Medin. Ebenda. 18. Nov. 1910.
— et Levaditi, Action microbicide exercée par le sérum des malades atteints de paralysie infantile sur le virus de la poliomyélite aigue. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 9. April 1910.
— — Action microbicide exercée sur le virus de la poliomyélite aigue par les sérums des sujets antérieurement atteints de paralysie infantile. Ebenda. 21. Mai 1910.
— et Tinel, Des modes de début de la poliomyélite aigue et en particulier de ses formes méningitiques. Association française de pédiatrie. Congrès de 1910.
— Poliomyélite antérieure aigue de l'adulte. Poliomyélite chez la femme enceinte. Bull. et mém. Soc. méd. des hôpit., 24. März 1911.
— Gendron et Touraine, Serothérapie de la poliomyélite antérieure aigue. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **70.**
Neurath, Ein Fall von infantiler Hemiplegie mit poliomyelitischer Lähmung des zweiten Beins. Wiener med. Presse. 1900.
— Demonstration eines Falles von Pol. acut. Wiener med. Klub. 8. Nov. 1899. Wiener med. Presse. Offiz. Protokoll.
— Über seltenere Knochendeformitäten nach spinaler Kinderlähmung. Wiener med. Presse. 1901.
— Beiträge zur Anatomie der Pol. ant. ac. Arb. a. d. Neurol. Instit. a. d. Wiener Univers. **12.** 1905. S. 297.
— Klinische Studien über Pol. II. Klinische Untersuchung an 240 Fällen von spinaler Kinderlähmung. Jahrb. f. Kinderheilk. **61.** Heft 5. 1905. S. 742.
— Atypische Poliomyelitisfälle. Wiener klin. Wochenschr. 1909.
— Erfahrungen während der Poliomyelitisepidemie 1908/09 in Wien. Wiener klin. Wochenschr. 1909, 22 u. 37.
New Yorker Sammelforschung über die Epidemie 1907. Deutsch von Max Kärcher. Jena 1910, Fischer.
Newmark, A little epidemic of pol. The med. News. 1899.
Niedner, Ein Fall von Poliomyelitis acuta der Erwachsenen. Münchner med. Wochenschr. 1898. 18.

Nobécourt et Darré, Réactions méningées anatomiques et cliniques à la suite de l'injection intrarachidienne du sérum humain dans un cas de maladie de Heine-Medin. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **69.**

Nonne, Rückenmarkserkrankungen in Fällen von perniciöser Anämie. von Sepsis und von Senium usw. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **14.** 1899.

Oettinger et Marinesco, De l'origine infectieuse de la paralysie ascendante aigue ou maladie de Landry. Sem. méd. 1895.

Oppenheim, Über die Poliomyelitis anterior chronica. Arch. f. Psychiatrie. **19.** 1888. S. 381.

— Zur Pathologie der chronischen atrophischen Spinallähmung. Arch. f. Psychiatrie. **24.** 1892.

— Zur Encephalitis pontis des Kindesalters, zugleich ein Beitrag zur Symptomatologie der Facialis- und Hypoglossuslähmung. Berliner klin. Wochenschr. 1899.

— Lehrbuch der Nervenkrankheiten. 1908.

Osgood and Lukas, Transmission experiments with the virus of poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc. **56.** 1911. Heft 7.

Oxholm, Tilfaelde af omtrent samtidig optraedente Lammelse hos Börn. Tidskr. f. prakt. Med. 1887.

Packard, Acute anterior poliomyelitis occurring simultaneously in a brother and sister. Journ. of nerv. and ment. dis. 1899.

Painter, Über eine Epidemie von Kinderlähmung. Boston med. Journ. 11. Dez. 1902.

Parker, Eine Epidemie spinaler Kinderlähmung. Brit. Med. Journ. 18. März 1911.

Parrot et Joffroy. Note sur un cas de paralysie infantile. Arch. de physiol. norm. et path. **3.** 1870. S. 309.

Pasteur, An epidemic of infantile paralysis occurring in children of the same family. Transact. of the Clin. Soc. **30.** London 1897.

— Foulerton und Maccormac, Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Lancet. 1908.

Paul, Die Behandlung der akuten Poliomyelitis. Med. and Surg. Journ. **164.** 1911.

Peiper, Das Auftreten der spinalen Kinderlähmung (Heine-Medinsche Krankheit) in Vorpommern. Deutsche med. Wochenschr. 1910, 9.

Perkins and Dudgeon, A case of acute Pol. in an adult with Marked Bulbar and Ocular Symptoms. Microscopical Report. **117.** Brain 1907.

Petit fils, Considérations sur l'atrophique aigue des cellules motrices. Paris 1873.

Petren, Till fragan om poliomyelitens kliniska srällning, dess prognos och therapi. Nord. Tidskr. f. Terapi. 1909.

— et Ehrenberg. Etudes cliniques sur la poliomyélite aigue. Nouv. iconogr. de la Salp. 1909.

Pettersen, Epidemisk. poliomyelit i Lier 1906. Tidskr. for den norske laegeforening. 1908. S. 393, 444.

Pierracini, Una epidemia di paralisi atrophica spinale infantile. Lo Speriment. 1895.

Pirie, J. Harvey, A case of rapidly fatal acute poliomyelitis in an adult. Rev. of neurol. and psychiat. Edinburg 1910.

Placzek, Beitrag zur spinalen Kinderlähmung. Berliner med. Gesellsch. 8. Mai 1901. Deutsche med. Wochenschr. 1901, 21.

— Zur pathologischen Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Berliner klin. Wochenschr. 1901. 44.

Platou, Nogle oplysninger om en epidemi af poliomyelitis anterior acuta i Aafjörden hösten 1904. Tidskr. f. norske Laegef. 1905.

Pleuss, Über gehäuftes Vorkommen spinaler Kinderlähmung. Diss. Kiel 1899.

Potpeschnigg, Bakteriologische Untersuchungsergebnisse bei Poliomyelitis (Heine-Medinsche Krankheit). Wiener klin. Wochenschr. 1909, 39.

— Beobachtungen und Untersuchungsergebnisse aus der steiermärkischen Poliomyelitisepidemie im Jahre 1909. Arch. f. Kinderheilk. **54.** 1910.

Praetorius, Zur pathologischen Anatomie der Poliomyelitis anterior acuta infantum. Jahrb. f. Kinderheilk. 58. 1903. Ergänzungsheft zu Heft 1.
Prévost und Vulpian, Observation de paralysie infantile. Compt. rend. de la Soc. de Biol. Dez. 1865.
Probst, Über die Folgen der spinalen Kinderlähmung auf die höher gelegenen Nervenzentren. Wiener klin. Wochenschr. 1898.
Pröscher, zit. nach Fox.
Pürckhammer, Zur Frage der poliomyelitischen Lähmungen. Münchner med. Wochenschr. 1911, 22.
Puschnig, Die Poliomyelitisepidemie des Jahres 1909/10 in Kärnten. Das österr. Sanitätswesen. 1911, 12 u. 16.
Rancken, Nagra fall af „barnförlamning" behandlade med „banande öfningsterapi". Finska Läkaresällsk. Handl. 1909.
Raymond, Paralysie infantile. Atrophie musculaire. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1875.
— La paralysie ascendante aigue dans ses rapports avev la poliomyélite antérieure et la polynévrite motrice. Leçons sur les maladies du système nerveux Paris. 1897.
Raymond et Sicard, Méningite cérébrale spinale à forme de paralysie infantile, cytodiagnostic. Rev. neurol. 1902.
Reckzeh, Die akute spinale Kinderlähmung im rheinisch-westfälischen Industriebezirk. Med. Klin. 1909, 45.
Redlich, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Poliomyelitis anterior acuta infantum. Wiener klin. Wochenschr. 1894.
Rénault, Une épidémie de poliomyélite dans la Creuse. Soc. méd. des hôpit., 24. März 1911.
— et Martingay, Poliomyélite aigue chez une femme enceinte. Soc. méd. des hôpit. 24. März 1911.
v. Reuß, Ein Fall von Paralysis ascendens Landry. Char.-Ann. 23. 1898.
Rilliet et Barthez, Traité des maladies des enfants. 2. Paris 1843. S. 335.
— — Traité des maladies des enfants. Paris 1861. 2. Aufl.
Rissler, Zur Kenntnis der Veränderungen des Nervensystems bei Poliomyelitis anterior acuta. Nord. med. Ark. 20. 1888.
— Referiert von v. Kahlden. Zentralbl. f. allg. Path. und path. Anat. 5. 1894.
Robertson and Chesley, Pathology and Bacteriology of acute anterior poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc. 55. 1910.
Rocaz et Carles, Paralysie infantile des muscles de la paroi abdominale avec pseudohernie ventrale. Arch. de méd. des enf. 1908.
Roger, Atrophie musculaire progressive expérimentale. Ann. Pasteur. 1892.
— et Damaschino, Recherches anatomo-pathologiques sur la paralysie spinale de l'enfance. C. R. de la Soc. de Biol. 8. 1871.
— — Des altérations de la moelle épinière dans la paralysie spinale de l'enfance et dans l'atrophie musculaire progressive. Rev. de méd. 1881.
Römer, Diskussionsbemerkungen im ärztlichen Verein zu Marburg. 3. Nov. 1910. Münchner med. Wochenschr. 48. 1909.
— Untersuchungen zur Ätiologie der epidemischen Kinderlähmung. Münchner med. Wochenschr. 49. 1909.
— Diskussionsbemerkungen gelegentlich der XIII. Versammlung südwestdeutscher Kinderärzte in Frankfurt a. M. Arch. f. Kinderheilk. 53.
— Weitere Mitteilungen über experimentelle Affen-Poliomyelitis. Münchner med. Wochenschr. 5. 1910.
— Diskussionsbemerkungen gelegentlich der 4. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie. Berlin, 20. Mai 1910. Zentralbl. f. Bakteriol. 47. Ref.
— Epidemiologische und ätiologische Studien über die spinale Kinderlähmung. Verhandl. des Deutschen Kongresses für innere Medizin. Wiesbaden 1910.
— Nachlese aus der experimentellen Erforschung der Poliomyelitis acuta. Med. Klin. 1911, 28.

Römer, Über eine durch filtrierbares Virus bedingte Meerschweinchenerkrankung. Zentralbl. f. Bakteriol. 50. Ref.
— Über eine der Kinderlähmung des Menschen sehr ähnliche Erkrankung des Meerschweins. Deutsche med. Wochenschr. 1911, 26.
— Über den Erreger der Meerschweinchenlähme. Sitzungsber. d. Gesellsch. z. Beförd. d. gesamt. Naturwissensch. Marburg 1911, 3.
— Die epidemische Kinderlähmung (Heine-Medinsche Krankheit. Berlin 1911, Jul. Springer.
— und Joseph, Beitrag zur Natur des Virus der epidemischen Kinderlähmung. Münchner med. Wochenschr. 7. 1910.
— — Über Immunität und Immunisierung gegen das Virus der epidemischen Kinderlähmung. Ebenda. 10. 1910.
— — Spezifisch wirksames Serum gegen das Virus der epidemischen Kinderlähmung. Ebenda. 11. 1910.
— — Beiträge zur Prophylaxe der epidemischen Kinderlähmung. Ebenda. 18. 1910.
— — Zur Natur und Verbreitungsweise des Poliomyelitisvirus. Ebenda. 20. 1910.
— — Noch einige Experimente zur Poliomyelitisfrage. Ebenda. 51. 1910.
Rosenau, Sheppard and Arross, Poliomyelitis anterior. The Boston med. and surg. Journ., 25. Mai 1911.
Roset, J. Pequeña epidemia de poliomyelitis anterior aguda infantil. Med. de los niños. 1905. Nr. 4.
Rossi, Reprises chroniques de poliomyélite aigue de l'enfance avec apparences de myopathie. Rev. neurol. 1905.
— Coincidence chez un même malade de la paraplégie cérébrale infantile et de la paralysie spinale infantile. Nouv. iconogr. de la Salp. 1907.
Roth, Anatomischer Befund bei spinaler Kinderlähmung. Virchows Arch. 58. 1873.
Rothmann, Über die sekundären Degenerationen nach Ausschaltung des Sakral- und Lendenmarkgrau durch Rückenmarksembolie beim Hunde. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1899.
Rumpf, Beiträge zur pathologischen Anatomie des zentralen Nervensystems. Arch. f. Psychiatrie. 1885.
Russel, J. Risien, The prognosis and treatment of acute anterior poliomyelitis Med. Soc. Transact. 1908.
Sahli, Zur Lehre von den spinalen Lokalisationen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1883.
Salomon, Zur Diagnose und Therapie einiger Lähmungsformen im kindlichen Alter. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 1. 1868.
Sander, Über Rückwirkung der spinalen Kinderlähmung auf die motorischen Gebiete der Hirnrinde. Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1875.
Schaffer, Pathologie und pathologische Anatomie der Lyssa. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. 7. 1890.
Scheltema, Manshot, Travagliano u. a., Medeeling over de poliomyelitis-opeentooping 1905—06 in Nederland. Ned. Tydschr. von Geneesk. 88. 777.
Schlesinger, Verhandl. der deutschen Nervenärzte. III. Jahresversammlung Wien 1909.
Schmaus, Beitrag zur Kasuistik der akuten hämorrhagischen Myelitis, Myelitis bulbi und Landryschen Paralyse. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. 1905.
— Akute Myelitis. Ergebnisse von Lubarsch-Ostertag. Wiesbaden 1904.
Schmaus und Sacki, Vorles. über die path. Anat. d. Rückenmarks. 1901.
Schonka, Über die Art des Auftretens der infektiösen Poliomyelitis. Das österreich. Sanitätswesen. Jahrg. XXI. 1909, 49. S. 498.
Schreiber, La poliomyélite épidémique, Maladie de Heine-Medin. Paris 1911, G. Steinheil.
Schröder, Die im Teltower Kreise in letzter Zeit festgestellten Fälle von spinaler Kinderlähmung. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 8. 1911.

Schüller, Drei Fälle poliomyelitischer Lähmuug einer unteren Extremität mit positivem Babinski. Neurol. Zentralbl. 1905.

Schultze, Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des zentralen Nervensystems, insbesondere des Rückenmarks. Virchows Arch. **68.** 1876.

— Die anatomischen Veränderungen bei den akuten atrophischen Lähmungen der Erwachsenen. Ebenda. **78.** 1878.

— Befund bei spinaler Kinderlähmung nach dreijährigem Bestehen derselben. Neurol. Zentralbl. 1882, 19.

— Über die Ursache der akuten Poliomyelitis. Niederrhein. Gesellsch. f. Natur- und Heilkunde in Bonn 22. Nov. 1897. Deutsche med. Wochenschr. **5.** 1897, 25.

— Zur Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Münchner med. Wochenschr. 1898, 38.

— Zur Anatomie und Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Münchner med. Wochenschrift 1904, 23 (Sitzungsbericht).

— Zur pathol. Anatomie und Ätiologie der akuten Poliomyelitis. Zieglers Beitr. z. Path. u. path. Anat. **7.** 1905.

Schwalbe, Untersuchung eines Falles von Poliomyelitis acuta infantum im Stadium der Reparation. Ebenda. **32.** 1902.

Schwartz, Petersburger med. Wochenschr. 1909.

Seeligmüller, Über Lähmungen im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. **12.** 1878/79.

— Spinale Kinderlähmung. Handb. d. Kinderkrankh., herausgeg. von Gerhardt. **5.** 1880.

Selensky, Zur Frage der Heine-Medinschen Krankheit. Russkij Wratsch. 1910, 39.

Selter, Diskussionsbemerkungen auf der 4. Tagung der Vereinig. f. Mikrobiologie. Zentralbl. f. Bakteriol. **47.**

Sherman and Spiller, Acute polioencephalomyelitis in an adult. Philadelphia med. Journ. 1900.

Shidler, The epidemic of spinal disease in Nebraska. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1910.

Siemerling, Zur pathologischen Anatomie der spinalen Kinderlähmung. Arch. f. Psychiatrie. **26.** 1894.

— Neurol. Zentralbl. **10.** 1891.

Singer, Über experimentelle Embolien im zentralen Nervensystem. Zeitschr. f. Heilk. **18.** 1907.

Sitta, Autopsie d'un cas de paralysie infantile. XIII. internation. med. Kongreß Paris 1900.

Sneve und Ramsey, Epidemic poliomyelitis. St. Paul med. Journ. 1909, 11.

Spieler, Zur Epidemie der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis anterior acuta) in Wien 1908/09. Wiener med. Wochenschr. 1910, 13.

Spiller, A report of two cases of paraplegia occuring in variola. One being a case of anterior Poliomyelitis in an adult. Brain. **103.** 1903.

Stadelmann, Beitrag zur Pathologie und pathologischen Anatomie der Rückenmarkserkrankungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **33.** 1883.

v. Starck, Gehäuftes Vorkommen spinaler Kinderlähmung. Münchner med. Wochenschr. 1910, 34.

Starr, Epidemic infantile paralysis. Journ. of Amer. Med. Assoc. **51.** 1908.

Stephens, Recent Epidemics of 135 Cases of acute ant. Pol. occuring in Victoria Intercolonial. Med. Journ. of Australasia. 1908.

Sterne, Rapports de la paralysie infantile avec la paralysie spinale aigue de l'adulte et l'atrophie musculaire progressive. Thèse de Nancy. 1891.

Stiefler, Über die epidemische spinale Kinderlähmung und ihr Auftreten in Oberösterreich. Med. Klinik. 1910, 44.

Strobel, Fricke und Dahm, Die spinale Kinderlähmung. Duisburger Ärzteverein. 26. Nov. 1909. Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 2553.

Straßburger, Zur Klinik der Bauchmuskellähmungen auf Grund eines Falles von isolierter partieller Lähmung nach Poliomyelitis anterior acuta. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1906.

Strauss, The pathology of acute poliomyelitis. Rep. of the collective investigation committee on the New York epidemic of 1907.
— The pathology of acute poliomyelitis. Pediatrics. Aug. 1910.
— Inoculation of nasal secretion from patients with acute poliomyelitis. Journ. of Amer. Med. Assoc., 22. April 1911.
— and Huntoon, Experimental studies on the aetiology of acute poliomyelitis. New York med. Journ. Jan. 1910.
Strümpell, Über die Ursachen der Erkrankungen des Nervensystems. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 35. 1884.
— Über akute Encephalitis der Kinder (Polioencephalitis acuta, cerebrale Kinderlähmung). Jahrb. f. Kinderheilk. 1885.
— Zur Ätiologie der spinalen Kinderlähmung (Poliomyelitis acuta). Beitr. z. path. Anat. u. klin. Med. Leipzig 1887.
— und Barthelmes, Über Poliomyelitis acuta der Erwachsenen und über das Verhältnis der Poliomyelitis zur Polyneuritis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 18. 1900.
— Akute Poliomyelitis. Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1611. Vereinsbeilage.
Sturm, Spinale Kinderlähmung und epidemische Parese bei Hunden. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1909, 47. S. 867.
Takahashi, Ein Fall akut entstandener doppelseitiger Lähmung des äußeren Oculomotorius und des Trochlearis. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1908.
Tayler, H. L., Is infantil Paralysis epidemic? New York med. Journ. 7. Aug. 1897.
Taylor, E. W., Poliomyelitis of the adult. Journ. of nerv. and ment. dis. Aug. 1902.
— Fred., Transactions of the Patholog. Soc. of London. 30. 1879. S. 197.
— M., An epidemic of poliomyelitis. Philadelphia med. Journ. 29. Jan. 1898.
Tedeschi, Paralisi spinale infantile acuta con emiatrofia faciale ed atrofia del nervo ottico. Atti dell' Accademia di Sc. Med. e Natur. in Ferrara 1904.
Thoinot et Masselin, Contributions à l'étude des localisations médullaires dans les maladies infectieuses. Deux maladies expérimentales à type spinal. Rev. de méd. 1894. S. 449.
Thomas, Two cases of acute ascending paralysis with autopsies. Journ. of nerv. and ment. dis. 1897.
Tiedemann, Poliomyelitis acuta und Meningitis cerebro-spinalis. Münchner med. Wochenschr. 1906.
Triboulet et Lippmann, Poliomyélite antérieure aigue, ponction lombaire, mononucléose. Bull. et mém. de la Soc. des hôpit. 1902.
Turner, A portion of the spinal cord, with drawings and microscopical specimens, from a case of acute anterior poliomyelitis in a child, fatal within six weeks from the onset. Transact. of the pathol. Soc. of London. 30. 1879.
Twost, Étude de quelques microbes pathogènes au point de vue de la génèse de la poliomyélite aigue. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 70. 1911.
Underwood, Traité des maladies des enfants. Trad. de l'anglais par Lefèbre de Villebrune. Paris 1786.
— A treatise on the disorders of childhood and management of infants from the birth. The third edition. London 1814. 2. S. 87.
— Traité des maladies des enfants. Trad. de l'anglais par Eusèbe de Salle. Paris et Montpellier 1823. S. 674.
— Handbuch der Kinderkrankheiten. Von Dr. F. W. Schulte. 1848.
Vieten, Die akute spinale Kinderlähmung als epidemische Infektionskrankheit. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. 1909, 20. S. 634.
Vincent, Sur un cas expérimental de poliomyélite infectieuse aigue ayant simulé le syndrome de Landry. Arch. méd. expér. 1893.
Volkmann, Über Kinderlähmung und paralytische Contracturen. Sammlung klin. Vorträge 1870. 1.
Vulpian, Cas d'atrophie musc. graisseuse etc. — Archives de phys. norm. et pathol. 8. 1868.

Vulpius, Die Behandlung der spinalen Kinderlähmung. Leipzig 1910.

Wade, R. R., The recent epidemic of infantile paralysis. Australasian Med. Gaz. Juli 1904.

Walcher, Die Cerebrospinal-Meningitis. Epidemie in Lommis (Kanton Thurgau) im Sommer 1901. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1906.

Walter, Epidemische Kinderlähmung und Trauma. Monatsschr. f. Unfallheilk. u. Invalidenvers. 18. Jahrg. Nr. 8.

Wendenburg, Poliomyelitis anterior acuta. Statistik der in der Göttinger medizinischen Klinik und Poliklinik von 1874 bis 1901 beobachteten Fälle von Poliomyelitis. Inaug.-Diss. Göttingen 1903.

West, Lectures on the diseases of infancy and childhood. Sec. ed. London 1852. S. 145.

Westermann, Die in der Göttinger medizinischen Poliklinik vom 1. Januar 1877 bis 1. Januar 1901 beobachteten Fälle von Poliomyelitis acuta anterior. Inaug.-Diss. Göttingen 1903.

Wickman, Studien zur Poliomyelitis acuta. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Myelitis ac. Arb. aus d. pathol. Institut d. Universität Helsingfors. 1905. S. 109.

— Studien über Poliomyelitis acuta. Berlin 1905.

— Beiträge zur Kenntnis der Heine-Medinschen Krankheit (Pol. ac. und verwandte Erkrankungen). Berlin 1907.

— Über die Prognose der ak. Pol. und ätiol. verwandter Erkrankungen. Zeitschr. f. klin. Med. 63, Heft 1 bis 4. S. 362. Festschr. f. Prof. Dr. S. E. Henschen.

— Sur les prétendues relations entre la poliomyélite ant. aigue et la méningite cérébro-spinale sous forme épidémique. Mém. d. l. Société méd. des hôp. de Paris.

— Weitere Studien über Pol. ac. Ein Beitrag zur Kenntnis der Neuronophagen und Körnchenzellen. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 38.

— Über akute Poliomyelitis und Polyneuritis. Zeitschr. f. die gesamte Neurol. u. Psych. 4. 1910. Heft 1.

— Verhandl. der 82. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte. Königsberg 1910.

— Die akute Poliomyelitis resp. Heine-Medinsche Krankheit. Berlin 1911.

Wiley and Darden, An epidemic of acute anterior poliomyelitis. Journ. of Americ. Med. Ass. 52. 1909, 8.

Wilke, Erscheinungen der Poliomyelitis anterior acuta (spinale Kinderlähmung) bei Hühnern. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1909, 16.

Williams, A case of Strümpells paralysis (Polioencephalitis) combined with infantile paralysit. Lancet 1898.

Williamson, The early changes in the spinal cord in acute anterior poliomyelitis of the adult. Med. chronicle. 1890.

Wittek, Zur Behandlung der postpoliomyelitischen schlaffen Lähmung. Wiener klin Wochenschr. 1910, 4.

Wollenweber, Beobachtungen über die epidemisch auftretende spinale Kinderlähmung. Zeitschr. f. Medizinalbeamte. 1909, 21.

Wollstein, A Biological Study of the Cerebrospinal Fluid in ant. Poliom. Journ. of experiment. med. 1908.

Zappert, Klinische Studien über Poliomyelitis. Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 3. Heft 2. 1901.

— Über gehäuftes Auftreten und Gelegenheitsursache der Poliomyelitis. Jahrb. f. Kinderheilk. 53.

— Bemerkungen über die derzeitige Poliomyelitisepidemie in Wien und Umgebung. Wiener klin. Wochenschr. 1908, 47.

— Die Poliomyelitiserkrankungen in Wien und Niederösterreich im Jahre 1908. Gesellschaft f. innere Medizin u. Kinderheilk. in Wien. 4. Nov. 1909. Berliner klin. Wochenschr. 1909, 47.

Zappert, Die Epidemie der Heine-Medinschen Krankheit (Poliomyelitis) in Wien und Niederösterreich im Jahre 1908. Wiener med. Wochenschr. 1909, 46. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910.
— Organische Erkrankungen des Nervensystems. Handb. d. Kinderheilk. von Pfaundler und Schloßmann. 2. Aufl. 1910.
— Verhandlungen der 82. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte. Königsberg 1910.
— Leiner und v. Wiesner, Studien über die Heine-Medinsche Krankheit (Poliomyelitis acuta). Leipzig u. Wien 1911.

„Poliomyelitis" ist ein pathologisch-anatomischer Begriff von recht vagem Inhalt. Er bedeutet ganz allgemein „Entzündung der grauen Rückenmarkssubstanz". Die erfolgreiche tierexperimentelle Erforschung poliomyelitischer Prozesse, der die nachfolgende Darstellung gelten soll, betrifft aber ausschließlich ein wohlcharakterisiertes einheitliches Krankheitsbild, für das sich immer mehr der von Wickman vorgeschlagene Name „Heine-Medinsche Krankheit" einzubürgern beginnt.

Pathologisch-anatomisch entspricht zwar dieser Erkrankung in der Regel eine Poliomyelitis, sie ist aber damit anatomisch nicht umfassend charakterisiert, da auch die weiße Substanz sowie die Meningen, und zwar nicht nur im Bereich des Rückenmarks, sondern auch in Medulla, Pons, Cerebellum, Cerebrum — kurz, in allen Teilen des Zentralnervensystems ergriffen sein können. Anderseits gibt es poliomyelitische Erkrankungen, die ätiologisch nichts mit der Kinderlähmung zu tun haben. Eine „Poliomyelitis" ist ja beispielsweise auch die Hundswut, die hinsichtlich ihres histologischen Bildes eine so frappante Ähnlichkeit mit der Heine-Medinschen Krankheit aufweisen kann, daß — wenn wir einmal von dem Nachweis der Negrischen Körperchen absehen — lediglich auf Grund histologischer Untersuchungen ohne Zuhilfenahme des Tierexperiments der Untersucher nicht immer in der Lage ist, eine sichere Differentialdiagnose zu stellen.

Wenn wir also im folgenden die experimentelle Poliomyelitis darzustellen versuchen, so beschränken wir unsere Ausführungen bewußt auf die Besprechung derjenigen Tierexperimente, die das Studium der Heine-Medinschen Krankheit zum Gegenstand haben.

Die experimentelle Erforschung der akuten Poliomyelitis ist auf verschiedenen Wegen versucht worden. Zunächst auf einem Wege, der lediglich beschritten wurde, um die theoretische Streitfrage zu klären, ob überhaupt eine Entzündung des Rückenmarks, besonders der grauen Substanz, so wie wir sie bei der akuten Poliomyelitis der Kinder finden, künstlich erzeugbar ist. Dabei spielte speziell die Vorstellung eine Rolle, daß embolische Prozesse in den wichtigeren Arteriengebieten des Rückenmarks die Ursache poliomyelitischer Veränderungen seien. Mit Hilfe künstlicher „Emboli", d. h. mit pulverigem, grobkörnigem Material suchte man durch intraarterielle Einspritzung bei geeigneten Versuchstieren Poliomyelitis zu erzeugen. Schon mehr dem ätiologischen Problem näherten sich die Versuche, mit Hilfe von infektiösem Material, speziell mit allen möglichen Bakterien Poliomyelitis hervorzurufen. Die Frage,

ob überhaupt ein von außen stammendes infektiöses Agens Ursache der Poliomyelitis sei, war ja trotz der klar und großzügig begründeten Hypothese Strümpells, der schon im Anfang der achtziger Jahre auf den infektiösen Charakter der Kinderlähmung hinwies, keineswegs geklärt, geschweige denn allgemein angenommen. Alle in diesen beiden Richtungen unternommenen Experimente der künstlichen Erzeugung von Poliomyelitis können wir heute mit um so mehr Recht übergehen, als es kein einziges Mal eindeutig geglückt war, der Poliomyelitis acuta des Menschen auch nur halbwegs ähnliche Läsionen zu erzeugen.

Ehe wirklich erfolgreiche tierexperimentelle Erforschung der Poliomyelitis einsetzen konnte, mußte erst in überzeugender Weise der Nachweis geführt werden, daß die akute Poliomyelitis der Kinder nicht nur eine infektiöse, sondern eine wohlcharakterisierte spezifische Erkrankung, eine Infektionskrankheit sui generis ist und nicht, wie man bis dahin vielfach anzunehmen geneigt war, die Folge einer zufälligen Lokalisation der verschiedenartigsten infektiösen Agentien im Zentralnervensystem. Diesen Nachweis erbrachten erst die gelegentlich des ersten epidemischen Auftretens ausgeführten, zum Teil klinischen, zum Teil epidemiologischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen Medins und Wickmans. Sie legten festen Grund zu der inzwischen wohl allgemein geteilten Überzeugung, daß der von Wickman als Heine-Medinsche Krankheit bezeichnete Symptomenkomplex durch eine spezifische Noxe, ein spezifisches Virus verursacht sein muß. Wenn das in den vergangenen Jahrzehnten fast ausschließlich klinisch und pathologisch-anatomisch betriebene Studium der Poliomyelitis sich nunmehr mit Erfolg der ätiologischen Seite zugewandt hat, so hat an dieser Wendung die klinische Erforschung der Erkrankung insbesondere durch die erwähnten schwedischen Autoren grundlegenden Anteil*).

Ätiologie.

Indes gelangte die ätiologische Erforschung nicht von vornherein auf den richtigen Weg. Begreiflich war es wohl, daß man zunächst das Augenmerk auf Bakterien richtete. Dabei wurde die Forschung durch die von vielen Seiten laut oder stillschweigend angenommene

*) In einer im Verlag von Julius Springer, Berlin, erschienenen Monographie habe ich eine ausführliche Darstellung des derzeitigen Standes der Poliomyelitisforschung gegeben, wobei ich speziell der historischen Entwicklung mit ausdrücklicher Berücksichtigung ihrer besonders auffallenden Marksteine Rechnung getragen habe. Wenn ich in der vorliegenden Darstellung Historisches und Literarisches nur sehr aphoristisch behandele, so nehme ich mir mit Rücksicht auf jene Monographie das Recht dazu, in der ich mich bemüht habe, den verdienstvollen führenden Förderern der Poliomyelitisforschung tunlichst gerecht zu werden. Aus dem dieser Arbeit vorangestellten und meiner Monographie entnommenen Literaturverzeichnis habe ich in jener Monographie den für die Entwicklung der Poliomyelitisfrage wichtigen Inhalt herausgenommen und zu einem übersichtlichen Gesamtbild zusammengestellt. Ich muß also den auch eingehendere literarische Belehrung suchenden Leser auf jene Monographie verweisen.

Hypothese irregeführt, daß die Kinderlähmung mit der epidemischen Genickstarre ätiologisch identisch sei. Trotz der warnenden Erkenntnis Wickmans, daß die meningitischen Symptome, die gelegentlich im Vordergrund des Symptomenkomplexes bei der Heine-Medinschen Krankheit stehen, ein zum Bild dieser Erkrankung gehöriger spezifischer Symptomenkomplex sind, der ätiologisch, wie klinische und pathologisch-anatomische Erfahrungen zeigten, unmöglich etwas mit der Meningitis epidemica zu tun haben konnte, tauchten von allen möglichen Seiten Kokkenbefunde auf, die in ätiologischen Zusammenhang mit der Poliomyelitis gebracht wurden. Es handelt sich meist um Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis, in dem teils durch das Mikroskop, teils durch die Kultur allerlei Kokken — bald mehr als Staphylokokken, bald mehr als Meningokokken oder auch als Pneumokokken gedeutet — gesichtet wurden. Je nach Häufigkeit und Konstanz dieser Befunde wurden diese Kokken mit mehr oder weniger Wahrscheinlichkeit als die vermeintlichen Poliomyelitiserreger angesprochen. Indes schon die Unsicherheit in der Klassifizierung der gefundenen Bakterien mußte stutzig machen. Hinzu kam weiter die Unregelmäßigkeit der Befunde bei verschiedenen Untersuchern und selbst bei ein und demselben Forscher. Vor allem aber hatten die bakteriologisch geübten und sehr sorgfältigen Untersucher gänzlich negative Resultate. Die Beweise gegen die ätiologische Bedeutung der Kokken steigerten sich zu erdrückender Wucht mit der Häufung bakteriologisch negativer Befunde gelegentlich der von 1905 ab einsetzenden Kinderlähmungsepidemien. Sie nahmen den teilweise schon recht zuversichtlich begrüßten Kokkenfunden die letzte Existenzberechtigung. Dem mit der Geschichte der ätiologischen Erforschung der Infektionskrankheiten Vertrauten ist diese Entwicklung mit ihren anfänglichen Irrungen nichts Neues. Das gleiche erlebten wir bei der Lyssa, bei den Pocken und noch anderen Infektionskrankheiten.

Meine eigenen ersten ätiologischen Untersuchungen, die ich zu einer Zeit begann, als ich mit der Kinderlähmung als einer bis dahin in unserer Gegend noch nicht epidemisch aufgetretenen und auch in sporadischer Form nicht gerade sehr häufigen Krankheit recht wenig vertraut war, führten auch mich bald zu der Überzeugung, daß ein färberisch leicht darstellbarer und leicht züchtbarer Mikroorganismus als Erreger der Heine-Medinschen Krankheit nicht in Betracht kommen kann. Denn nicht nur die Untersuchung des durch Lumbalpunktion von leichten, mittelschweren und schweren Fällen gewonnenen Liquor cerebrospinalis ergab bakteriologisch negative Resultate, sondern auch das zweifellos das Poliomyelitisvirus in beträchtlichen Mengen enthaltende Material, wie Gehirn und Rückenmark an akuter Lähmung verendeter Kinder, ergab nicht nur bei den üblichen, sondern bei den nach allen möglichen Richtungen modifizierten bakterioskopischen Untersuchungen keinerlei Andeutung irgend eines beachtenswerten Befundes.

Wo Mikroskop und Kultur zur Aufklärung der Ätiologie versagen, tritt die tierexperimentelle Untersuchung in ihr unbeschränktes Recht.

Für die ätiologische Aufklärung der Poliomyelitis schien sie indes zunächst wenig aussichtsvoll. Bülow-Hansen und Harbitz, die als erste (1899) von Poliomyelitiskranken stammendes Infektionsmaterial auf Tiere (Kaninchen) intraspinal verimpften, hatten sowohl mit Lumbalflüssigkeit wie Gehirn-Rückenmarks-Emulsionen gänzlich negative Resultate, ebenso Guinon und Rist (1903). Positive Resultate bei Kaninchen werden zuerst mitgeteilt in einer Arbeit von Pasteur, Foulerton und Maccormac (1908). Sie verimpften die Cerebrospinalflüssigkeit in einem Fall von Poliomyelitis, und zwar 11 Tage und 4 Wochen nach Beginn der Erkrankung auf Kaninchen, die sie teils subcutan, teils intraperitoneal, teils intracerebral injizierten. Mehrere dieser Impftiere haben längere Zeit nach der Impfung Lähmungen gezeigt, und nach den Angaben der genannten Autoren ist es durch Verimpfung der Spinalflüssigkeit dieser Kaninchen auf weitere Kaninchen wiederum in einigen Fällen zu Lähmungen gekommen, während die Übertragung auf eine dritte Generation versagte. Die histologische Untersuchung des Rückenmarks eines der gelähmten Kaninchen ergab keinerlei für Poliomyelitis charakteristische Veränderungen.

Übertragung des Poliomyelitisvirus auf den Affen. Die ätiologische Erforschnng der akuten Poliomyelitis war auf einem toten Geleis angekommen, aus dem sie erst ein Versuch Landsteiners wieder herausführte. Im Jahre 1909 zeigte Landsteiner im Verein mit Popper, daß die akute Poliomyelitis des Menschen auf den Affen übertragbar ist und bei diesem Versuchstier ein klinisch und histologisch der Erkrankung des Menschen sehr ähnliches, um nicht zu sagen identisches, Krankheitsbild erzeugt. Es handelt sich bei diesem ersten Versuche von Landsteiner nnd Popper um die intraperitoneale Verimpfung einer Gehirn-Rückenmarks-Emulsion auf zwei Affen. Das Infektionsmaterial stammte von einem nach 5tägiger Krankheit an tödlicher Poliomyelitis verendeten und die charakteristischen Läsionen aufweisenden 9jährigen Kinde. Die beiden Affen erkrankten, der eine nach 6, der andere nach 12 Tagen, an schlaffen Lähmungen, und die histologische Untersuchung des Rückenmarks zeigte kleinzellige Infiltration der Pia und des Rückenmarks, perivasculäre Infiltrate in der grauen Rückenmarkssubstanz neben diffuseren Infiltraten in dem ödematös gelockerten Gewebe mit Bevorzugung der Vorderhörner; analoge Veränderungen fanden sich in Medulla, Pons, Hirnstamm und Hirnrinde. Die infiltrierenden Rundzellen erwiesen sich zumeist als Lymphocyten. Im Bereich der entzündeten Partien fanden sich außerdem schwere Veränderungen der Ganglienzellen.

Mit diesem Versuch war die Wahrscheinlichkeit noch größer geworden, daß ein lebendes Virus die Ursache der Heine-Medinschen Krankheit bilde, und Landsteiner selbst sprach sich bereits damals auf Grund der Art der beim Affen gefundenen entzündlichen Läsionen mit Bestimmtheit für die Existenz eines solchen lebenden Virus aus. Merkwürdigerweise glückte es aber Landsteiner und Popper nicht (ebensowenig wie Knöpfelmacher, Strauß und Huntoon, die die

Übertragbarkeit auf den Affen mit der gleichen Methode bestätigten), von dem ersten erkrankten Affen aus auf weitere Affen das Virus zu übertragen, wodurch erst unwiderleglich das Vorhandensein eines lebenden Virus bewiesen wäre. Jedenfalls aber war durch den grundlegenden Versuch Landsteiners der künftigen Forschung die Richtung gewiesen.

Die dem Landsteinerschen Versuch noch fehlende Ergänzung wurde durch im November 1909 gleichzeitig und unabhängig voneinander erfolgende Mitteilungen von Flexner und Lewis (Newyork), Leiner und v. Wiesner (Wien), Landsteiner und Levaditi (Paris) und Römer (Marburg) geliefert. Es gelang der Nachweis, daß die akute Poliomyelitis des Menschen entsprechend der Angabe Landsteiners auf den Affen übertragbar und durch — am besten intracerebrale — Verimpfung von Affe zu Affe weiter übertragbar ist. Die bei den Passage-Affen beobachteten klinischen und histologischen Erscheinungen zeigten wiederum die weitgehendste Analogie mit den beim Menschen beobachteten Symptomen und Läsionen.

Meine eigenen Versuche betreffen zunächst die Überimpfung von 5 verschiedenen Original-Virusstämmen auf den Affen.

1. Das erste mit Erfolg übertragene Virus stammte von einem 6jährigen Kinde, das am 3. XI. 1909 mit Fieber, Mattigkeit, Erbrechen, Halsschmerzen und starken Schweißen erkrankt war; 2 Tage später stellten sich schlaffe Lähmungen, besonders der unteren Extremitäten, ein. Der Tod erfolgte am 6. XI. 1909. Bei der Sektion fand sich im Dorsalmark ein mäßiges Piainfiltrat sowie hochgradige Infiltration der Vorderhörner mit starkem Ganglienzellenschwund. Ähnliche Veränderungen fanden sich auch im Halsmark, geringere auch in Medulla und Gehirn.

Aus kleinen Stücken des Gehirns, aus der Ponsgegend und des Lendenmarks stellte ich eine möglichst homogene Emulsion im Liquor cerebrospinalis des gleichen Falles her und impfte damit einen Mangaben intracerebral. Er verendete am 8. Tage nach der Infektion unter Lähmungen. Eine Rückenmarksemulsion dieses Affen auf einen weiteren übertragen, führte nach einem Inkubationsstadium von zehn Tagen wiederum zu Lähmungen und zum Tod am 6. Tage.

Das so gewonnene Virus trägt in meinen Versuchsprotokollen die Bezeichnung Pm-Virus Nr. 6.

2. Das zweite von mir verimpfte Virus stammte von einem $2^3/_4$ Jahre alten, am 22. XI. 1909 unter Fieber, Frost, starken Schweißen, sowie ausgesprochener Hyperästhesie erkrankten Kinde. Am 23. XI. stellten sich Lähmungen der unteren Extremitäten ein. Der Tod erfolgte unter Ausbreitung der Lähmungen auf alle Extremitäten am 25. XI. Bei der Sektion fanden sich, abgesehen von broncho-pneumonischen Veränderungen, starke perivasculäre Infiltrate in der grauen Substanz der Vorderhörner des Brustmarks mit fast völligem Ganglienzellenschwund.

Eine Emulsion aus dem Lendenmark des Patienten verimpfte ich noch am gleichen Tage auf einen Mangaben. Der Affe blieb danach im wesentlichen gesund. Nur schien es mir, als ob er am 2. und 3. Dezember die rechte vordere Extremität beim Gehen und Greifen etwas mehr schonte. Die Schwäche ging allmählich zurück. Möglicherweise hat also hier eine abortive Form von Poliomyelitis vorgelegen. Jedenfalls ist es nicht gelungen, das Virus mit eindeutigem Infektionserfolg auf Affen zu übertragen.

3. Das Material für den dritten Stamm stammte von einem $2^3/_4$ Jahre alten Kinde, das am 29. XI. 1909 mit Fieber, Mattigkeit, Erbrechen und Husten erkrankte. Am 4. Krankheitstage stellten sich Lähmungen der Nackenmuskulatur und des linken Oberarms ein, die am nächsten Tage auch auf die übrigen Extremitäten übergriffen. Am 2. XII. 09 Exitus. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Rückenmarks fanden sich Piainfiltrate sowie Gefäßinfiltrate, besonders im Bereich der Vorderhörner, mit fast völligem Fehlen der Ganglienzellen. Ähnliche Veränderungen in Medulla, Pons und Gegend der großen Ganglien des Gehirns.

Mit einer Emulsion des Lendenmarks impfte ich 4 Affen, und zwar einen Affen intracerebral. Derselbe zeigte danach eine zweifelhafte (abortive?) Erkrankung, überlebte aber. Die anderen subcutan, bzw. intraneural, bzw. mit einem Berkefeldfilter-Filtrat intracerebral geimpften Affen blieben dauernd gesund.

4. Weiteres Material stammte von einem $^3/_4$ Jahre alten Kinde, das am 2. XII. 09 mit Fieber, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Durchfall und Krämpfen sowie starkem Schwitzen erkrankte. Am 5. Dezember Lähmungen aller Extremitäten, rechtsseitige Facialislähmung. Tod am 6. Dezember. Bei der Sektion fanden sich im Lendenmark, Brustmark, Halsmark, Medulla und Pons die charakteristischen poliomyelitischen Veränderungen.

Aus ungefähr gleichen Teilen des Rückenmarks, sowie des Gehirns und der großen Ganglien wurde eine Emulsion hergestellt und auf 4 Affen intracerebral verimpft. Die zwei mit der unverdünnten Emulsion geimpften Affen erkrankten nach 7 bzw. 8 Tagen und starben einen Tag später; der mit der 10fachen Verdünnung der Original-Emulsion geimpfte Affe erkrankte nach 13 Tagen und starb nach weiteren 22 Tagen. Der mit der 100fachen Verdünnung der Ausgangsemulsion geimpfte Affe blieb gesund. Das Virus ist in vielen Passagen von Affe zu Affe fortgezüchtet worden und trägt die Bezeichnung Pm-Virus Nr. 11.

5. Das nächste Infektionsmaterial stammte von einem 3 Jahre alten Kinde, das am 11. XII. 1909 mit Kopfschmerzen, Fieber, Erbrechen und ausgesprochener Hyperästhesie erkrankt war. Am nächsten Tage wird Lähmung der Atemmuskulatur, sowie Lähmung der rechten Schultermuskulatur festgestellt. Exitus am 14. XII. 1909. Mikroskopisch fanden sich in Medulla, Pons, in den Großhirnganglien, sowie im ganzen Rückenmark starke poliomyelitische Läsionen.

Aus ungefähr gleichen Teilen des Gehirns, aus der Gegend der Zentralganglien, der Medulla und des Rückenmarks wird eine Emulsion hergestellt und auf 2 Affen gleichzeitig intracerebral und intraperitoneal verimpft. Beide Affen erkranken unter schlaffen Lähmungen, der eine nach 9, der andere nach 12 Tagen und verenden nach 1tägiger bzw. 9tägiger Krankheit.

Das von diesem Fall gewonnene Virus ist ebenfalls in mehreren Passagen von Affe zu Affe fortgezüchtet worden. Es trägt die Bezeichnung Pm-Virus Nr. 12.

Insgesamt ist es mir also nur in 3 von 5 untersuchten Fällen gelungen, das Virus im Affen so zur Haftung zu bringen, daß es von Affe zu Affe weitergeimpft werden konnte. Wie der Mißerfolg in jenen zwei Fällen zu erklären ist, muß dahingestellt bleiben. Jedenfalls hat es sich nicht um eine besondere individuelle Widerstandsfähigkeit der Tiere gehandelt, da ein Teil derselben einer späteren Nachinfektion mit anderem Passagevirus erlag. Möglicherweise sind zur Verimpfung solche Rückenmarksteile benutzt worden, in denen nicht sehr viel Virus vorhanden war, oder auch die Technik der Injektion wurde von uns damals noch nicht so beherrscht wie später. Denkbar ist aber auch, daß das Pm-Virus bei der Übertragung vom Menschen auf den Affen („Wirtswechsel") gelegentlich seine Virulenz plötzlich verlieren kann. Unser Material ist zu klein, um in dieser Richtung zuverlässige Schlußfolgerungen zu gestatten; wohl aber führt es zu der praktischen Konsequenz, in einem verdächtigen Fall zur Verimpfung, wenn möglich, stets mehrere Affen zu verwenden, da vermutlich dann die Mißerfolge der Übertragung geringere werden. Weiter empfiehlt es sich, ausschließlich von der optimalen intracerebralen Verimpfungsmethode für eine solche Erstübertragung Gebrauch zu machen, und endlich ergibt sich die praktisch wichtige Schlußfolgerung, aus dem negativen Ausfall eines Affenübertragungsversuches niemals den bestimmten Schluß zu ziehen, daß Heine-Medinsche Krankheit nicht vorgelegen habe.

Unrichtig wäre es aber, wenn man aus dem Ergebnis der eben geschilderten Übertragungsversuche die allgemeine Schlußfolgerung ziehen wollte, daß nur $^3/_5$ der Affen für das Pm-Virus empfänglich seien. Denn anders lauten die Zahlen über die Häufigkeit der gelungenen Übertragung in meinen weiteren Versuchen mit dem Passage-Virus Nr. 6, 11 und 12. Wenn ich meine sämtlichen Versuche zusammenstelle, in denen nach Art der Anstellung des Versuches auf Infektionserfolg gerechnet wurde (d. h. intracerebrale Infektion von nicht behandelten Affen mit genügend großer Virusdosis), so komme ich zu folgenden Zahlen: Von 42 insgesamt geimpften Affen erkrankten an typischen Lähmungen und starben zum größten Teil 38 Tiere, unter zweifelhaften und nicht ganz eindeutigen Symptomen erkrankten 2 Tiere und völlig gesund blieben 2 Tiere. Selbst wenn wir also die zweifelhaften den negativen zurechnen, wurde in nur 9,8 Proz. der Versuche ein Fehl-

schlagen beobachtet; in 90,2 Proz. haftete die Infektion prompt. Erwähnen will ich noch, daß in allen Versuchen mit gleichzeitiger intracerebraler und intraperitonealer Infektion in 100 Proz. Infektionserfolg erzielt wurde. Es stimmen die von mir erhaltenen Zahlen sehr genau mit denen von Flexner und Lewis überein, die bei 83 intracerebral geimpften Affen 77 mit starken Lähmungen, 2 mit schwachen Lähmungen und nur 4 nicht erkranken sahen, also positiven Infektionserfolg in 95 Proz. der Fälle erhielten. Auch Landsteiner und Levaditi hatten in 95 Proz. der Fälle positive Ergebnisse.

Die bisher geprüften Affenrassen der alten Welt erwiesen sich sämtlich für das Pm-Virus, und zwar anscheinend ziemlich gleichmäßig empfänglich. Nicht uninteressant ist aber, daß Flexner und Lewis die Affen der neuen Welt zum großen Teil unempfänglich fanden. Man muß sich also offenbar an die dem Menschen phylogenetisch sehr nahe stehenden Tiere halten, wenn man auf vollen Infektionserfolg rechnen will.

Symptomenbild der experimentellen Affenpoliomyelitis. Das beim Affen durch erfolgreiche Infektion erzeugte Symptomenbild bietet u. a. deshalb besonderes Interesse, weil auch beim Menschen unsere Kenntnisse der Heine-Medinschen Krankheit in klinischer Hinsicht zum großen Teil erst neu gewonnen und vielfach noch wenig Allgemeingut geworden sind. Jahrzehntelang hat ja die klassische Schilderung Heines von der spinalen Kinderlähmung als maßgebend und erschöpfend gegolten, und als bei ihrem Studium der schwedischen Epidemien Medin und Wickman nachwiesen, daß die spinale Lähmung lediglich ein besonders häufiger Symptomenkomplex einer unter vielgestaltigen Erscheinungsformen auftretenden Allgemeinerkrankung des Zentralnervensystems ist, wirkten ihre Feststellungen als etwas ganz Überraschendes. Es entstand bei einer nicht geringen Anzahl von Ärzten der Eindruck, daß die von den schwedischen Autoren beschriebene Krankheit nichts zu tun habe mit der spinalen Kinderlähmung Heines; ja es scheint, als bestünde noch heute diese Ansicht zum Teil fort. Zum mindesten haben sich viele Ärzte die Vorstellung zu eigen gemacht, daß sich der klinische Charakter der Krankheit geändert habe.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist nun die Tatsache nicht uninteressant, daß sich beim experimentell krank gemachten Affen fast ebenso vielgestaltige Symptomenbilder zeigen, wie bei dem natürlich erkrankten Menschen. Im folgenden will ich daher — stets unter tunlichster Heranziehung der entsprechenden Erfahrungen beim Menschen — eine durch Beispiele aus meinen experimentellen Erfahrungen belegte Skizze der „Klinik“ der Affenpoliomyelitis geben. Meine Beobachtungen beziehen sich sämtlich auf die Folgen intracerebraler bzw. gleichzeitiger intracerebraler und intraperitonealer Infektion.

Das nach diesem Infektionsmodus beobachtete symptomenfreie Inkubationsstadium betrug bei meinen Affen durchschnittlich $9^1/_2$ Tage, das kürzeste war $3^1/_2$, das längste 15 Tage. In Versuchen anderer Autoren ist sogar ein Inkubationsstadium bis zu 33, ja selbst

bis zu 46 Tagen in je einem Fall beobachtet worden. Wie sehr im allgemeinen aber der angegebene Durchschnittswert zutrifft, beweisen u. a. die Feststellungen Flexners, der von 81 mit Erfolg geimpften Affen 18 Tiere vor dem 8. Tage und 16 Tiere nach dem 12. Tage erkranken sah. Die große Mehrzahl der Tiere erkrankte also zwischen dem 8. bis 12. Tage. Die Dauer des Inkubationsstadiums hängt von der Quantität des Virus etwas ab, wenigstens berichten übereinstimmend die Autoren, die mit durch Bakterienfilter geschickten Filtraten von Virusemulsion arbeiteten, daß nach Verimpfung solcher Filtrate in der Regel erst nach etwas längerem Inkubationsstadium die Krankheit einsetzte. Das oben erwähnte ungewöhnliche Inkubationsstadium von 46 Tagen (Beobachtungen von Leiner und v. Wiesner) wurde nach der Verimpfung eines Reichelfilter-Filtrates festgestellt. Vermutlich wird also ein Teil des — vielleicht intracellulären — Virus im Filter zurückgehalten.

Diese experimentellen Feststellungen stimmen mit den Erfahrungen am Menschen gut überein, bei dem das Inkubationsstadium in der Regel eine Woche beträgt, selten über 10 Tage hinaus und unter 5 Tage hinunter geht. Die Annahme Wickmans, daß manchmal ein Inkubationsstadium von nur 1—2 Tagen vorkommt, beruht wohl auf nicht ganz richtiger Interpretation epidemiologischer Beobachtungen. Von dem Gesichtspunkt der geschilderten Affenerfahrungen ausgehend aber verdient in der Zukunft vielleicht die Frage mehr Erörterung, ob nicht das Inkubationsstadium beim Menschen gelegentlich viel länger sein kann, als man bisher annahm. Solche Feststellungen würden eventuell von großer Bedeutung für die Aufklärung mancher sogenannter sporadischer Fälle der Kinderlähmung sein.

Ebenso wie beim Menschen gehen auch beim Affen der eigentlichen Lähmung in der Regel Prodromalsymptome voraus. Begreiflicherweise sind sie nicht so genau analysierbar wie beim Menschen. Man beobachtet allgemeine Mattigkeit, Unlust zum Klettern, die Affen sehen mürrisch und verdrießlich aus und zeigen häufig ein eigenartiges Zittern des Körpers, besonders des Kopfes. Das beim Menschen so regelmäßige Fieber fehlt entweder ganz, oder ist in nur sehr wenigen Fällen vorhanden. Unter den auf ein bestimmtes Organgebiet hinweisenden Symptomen kommen beim Affen nicht ganz selten gastrointestinale Symptome, wie Durchfälle und Erbrechen vor. Letzteres ist allerdings wahrscheinlich als ein meningitisches Symptom aufzufassen. Sehr ausgesprochen ist manchmal die Hyperästhesie der Affen im Prodromalstadium, indem sonst gutmütige und zahme Tiere lebhaft schreien, wenn sie angefaßt oder zu Bewegungen gereizt werden. Beim Menschen ist ja die allgemeine Hyperästhesie ein sehr auffallendes und hervorstechendes Frühsymptom. Eine besondere Beteiligung des Respirationstraktus wie beim Menschen ist nicht feststellbar. Bei der Sektion findet man zwar öfters broncho-pneumonische Veränderungen, sie sind aber dann in der Regel die Folge einer langdauernden Agonie. Das Blutbild zeigt nach einigen Ver-

suchen, die Ed. Müller an meinen Affen vornahm, entsprechend den Beobachtungen am Menschen eine auffallende Leukopenie. Eine besondere Neigung zum Schwitzen — ein beim Menschen wiederum sehr charakteristisches Frühsymptom — konnte ich beim Affen nicht feststellen. Es liegt indes, wie schon gesagt, in der Natur der Sache begründet, daß die Prodromalsymptome beim Affen nicht so genau feststellbar sind wie beim Menschen. Auf diese Weise erklärt es sich wohl auch, daß die Dauer der Prodromalsymptome beim Affen sehr kurz ist (selten länger als 24 Stunden) und daß ferner beim Affen viel häufiger als beim Menschen eine scheinbar ganz plötzlich einsetzende Lähmung, eine „Paralysis of the morning" beobachtet wird. Die am Abend noch völlig munter gewesenen Affen sind am anderen Morgen an einem oder mehreren Gliedern schon schwer gelähmt; ja selbst am Tage kann man Affen, die vor einer Stunde noch ganz munter erschienen, plötzlich schwer gelähmt finden. Die Art des Einsetzens der Lähmungen selbst und ihr Verlauf ist ein von Fall zu Fall außerordentlich wechselnder. Wir wollen weiter unten einige charakteristische Lähmungstypen an der Hand einzelner Fälle schildern. Sehr auffallend und, wie wir später sehen werden, für die ganze Auffassung der Pathogenese der Erkrankung wichtig ist, daß bei den Affen, trotzdem sie intracerebral geimpft werden, die Lähmungssymptome in der übergroßen Mehrzahl der Fälle spinale sind, d. h. schlaffe Lähmungen mit nachfolgender Atrophie der Muskulatur, sowie daß in der Regel auch der Beginn der Lähmungen in schlaffen Paresen der Extremitäten besteht. Ferner finden wir fast immer zuerst — und während des weiteren Verlaufes meist am intensivsten beteiligt — die unteren Extremitäten erkrankt. Kurz, wir finden denjenigen Erkrankungstypus vorherrschend, der auch beim Menschen den häufigsten Symptomenkomplex ausmacht. Schon hierin zeigt sich die ganz auffallende Analogie des künstlich erzeugten Erkrankungsprozesses beim Affen und der natürlich entstandenen Erkrankung des Menschen trotz der sicherlich verschiedenen Eingangspforte.

a) Poliomyelitis acutissima.

Nach intracerebraler Infektion kann der Tod der Affen an Poliomyelitis gelegentlich so akut erfolgen, daß man überhaupt nicht von Beobachtung eigentlicher Lähmungen reden kann. Im folgenden ein Beispiel von derartiger „Poliomyelitis acutissima":

Affe Nr. 45 (Macacus rhesus) wird am 7. IV. 1910 intracerebral infiziert mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus 6 und gleichzeitig mit 4 ccm derselben Emulsion intraperitoneal.

13. IV. abends 10 Uhr etwas trüber Blick; klettert etwas müde, aber alle Bewegungen noch vollkommen frei, keinerlei Paresen nachweisbar.

14. IV. 1910 morgens 7 Uhr tot im Käfig gefunden.

Histologisch sehr typische Veränderungen in Rückenmark und Medulla.

Es handelt sich bei dem Affen Nr. 45 um einen Fall, in dem wir ohne histologische Untersuchung bzw. ohne weitere Verimpfung des

Virus auf neue Affen gar nicht in der Lage gewesen wären, mit Sicherheit zu entscheiden, ob hier eine echte Infektion mit dem Poliomyelitisvirus vorgelegen hat, so akut und so wenig typisch war der Verlauf. Denn in den allerschwersten Fällen, wo so ziemlich gleichzeitig plötzlich alle 4 Extremitäten gelähmt werden, ist es beim Tier schwer, oft unmöglich, zu entscheiden, ob nur eine allgemeine Schwäche der Glieder vorliegt infolge schwerer allgemeiner Krankheit, oder eine echte durch eine spinale Affektion erzeugte Lähmung. Auch Leiner und v. Wiesner beschreiben einen Fall, in dem am 6. Tage nach der Infektion der Tod eintrat, ohne daß jemals erkennbare Lähmungen bestanden hatten. Auch hier bewies die histologische Untersuchung die echte poliomyelitische Natur des Leidens. Desgleichen berichten Flexner und Lewis über einen Fall von experimenteller Affenpoliomyelitis mit rapidem Fortschritt der Lähmungen und einem wenige Stunden nach Beobachtung der ersten Lähmungen erfolgten Lähmungstod. Es erinnern diese Fälle von Poliomyelitis acutissima des Affen an manche Fälle der Landryschen Paralyse des Menschen, die ja nach den Untersuchungen Wickmans zum mindesten in der übergroßen Mehrzahl der Fälle nichts anderes ist, als eine besondere Erscheinungsform der Heine-Medinschen Krankheit. Auch gelegentlich der letzthin in Berlin zur Beobachtung gekommenen gehäuften Fälle von Kinderlähmung wurden solche akutesten Erkrankungen beobachtet und von Heubner als „foudroyante" Form der Poliomyelitis bezeichnet.

b) Poliomyelitis acuta.

In anderen Fällen erfolgt der Tod nicht ganz so akut wie in den zitierten beiden Fällen, aber immerhin doch noch rapider, als in der Mehrzahl der Fälle beim Menschen beobachtet wird. Auch für diese „Poliomyelitis acuta" im folgenden ein Beispiel:

Affe Nr. 2 (Cercopithecus fuliginosus) wird am 17. XI. 1909 intracerebral infiziert mit 0,4 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 6.

17. XI. bis 26. XI. keinerlei Erscheinungen.

27. XI. traurig, hockt abends zusammengekauert am Boden des Käfigs. Es bestehen keinerlei Lähmungen.

28. XI. schwere schlaffe Parese der beiden unteren Extremitäten, mäßig schlaffe Parese der oberen Extremitäten. Die unteren Extremitäten werden nur noch mit Hilfe der oberen Extremitäten bewegt. Schwanzbewegungen noch kräftig. Auch die Rückenmuskulatur erscheint ergriffen. Im Innervationsgebiet der Hirnnerven keinerlei erkennbare Störungen. Tot in der Nacht vom 28. auf den 29. XI. 1909.

Histologischer Befund sehr typisch.

c) Typische spinale Lähmung.

Wieder in anderen Fällen gleicht das Bild völlig den mehr allmählich sich entwickelnden, große Ausdehnung gewinnenden und in einigen Tagen zum Tode führenden Fällen beim Menschen. Beispiele:

Affe Nr. 29 (Macacus rhesus) wird am 7. II. 1910 intracerebral geimpft mit 0,35 ccm einer durch Papier filtrierten Emulsion des Virus Nr. 12 (in Mischung mit 0,35 ccm Serum eines normalen Affen).

8. bis 14. II. 1910 keinerlei krankhafte Erscheinungen.

15. II. 1910 abends schont beim Gehen etwas das rechte Hinterbein.

16. II. beide hintere Extremitäten fast völlig schlaff gelähmt, obere Extremitäten anscheinend völlig unbeteiligt an den Lähmungen. Der Affe bewegt sich lediglich mit Hilfe der Arme vorwärts und zieht die hinteren Extremitäten schlaff hinter sich her.

17. II. völlige Paraplegie der beiden hinteren Extremitäten, sonst Zustand unverändert.

18. II. morgens unverändert.

18. II. abends: Die rechte vordere Extremität leistet bei passiven Bewegungen etwas weniger Widerstand und er knickt beim Gehen auf ihr häufiger ein. Gleichzeitig starker Durchfall.

19. II. unverändert.

21. II. unverändert. Kein Durchfall mehr.

20. II. Auch die vorderen Extremitäten sind völlig schlaff gelähmt. Der Affe liegt vollständig schlaff auf dem Boden auf: anscheinend ist auch die Nackenmuskulatur gelähmt, da auch das Kinn auf dem Boden aufliegt, der Kopf keinen Widerstand passiven Bewegungen entgegensetzt und beim Loslassen auf den Boden aufschlägt. Im Gebiete der Hirnnerven keine erkennbaren Störungen.

22. II. Agonie; tot nachmittags.

Histologisch-typischer Befund im Rückenmark, besonders im Lendenmark und in der Medulla.

Affe 14 (Macacus rhesus) intracerebral infiziert am 17. XII. 1909 mit 0,5 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11.

18. XII. bis 25. XII. keinerlei Krankheitserscheinungen.

26. XII. Spur Schwäche der hinteren Extremitäten. Der Affe knickt beim Gehen öfters auf den hinteren Extremitäten ein und fällt manchmal zur Seite um, im übrigen werden sie aber noch ganz gut gebraucht. Der Widerstand der hinteren Extremitäten scheint etwas geringer als normal.

27. XII. fast völlige schlaffe Paralyse der hinteren Extremitäten.

28. XII. auch schwere schlaffe Parese der vorderen Extremitäten. Die Arme leisten bei passiven Bewegungen noch etwas Widerstand.

29. XII. völlige Paraplegie aller 4 Extremitäten. Keine erkennbare Beteiligung der Hirnnerven. (Die an diesem Tage angefertigte Photographie des Affen ist beigefügt.)

30. XII. Agonie, tot nachmittags 2 Uhr.

Histologischer Befund im Rückenmark typisch.



Abb. 1. Affe Nr. 14.

Die vorstehend geschilderten Fälle sind Typen der entschieden häufigsten Beobachtungen am Affen, also Typen rein spinaler Erkrankungen; rein spinaler Erkrankungen natürlich nur im klinischen Sinne,

denn die histologischen Veränderungen zeigen meist viel größere Ausdehnung, als man nach den klinischen Befunden erwarten sollte. In der Regel entsprach bei meinen Affen das Fortschreiten der Lähmungen dem Typus einer aufsteigenden Paralyse, indem die Lähmungen von den Beinen auf die Arme übergriffen und dann offenbar durch Weiterkriechen des Prozesses auf die Medulla der Tod an Atemlähmung erfolgte. Ich weise auf dieses Faktum deshalb besonders hin, weil die Infektion in diesen Fällen meist und in manchen sogar ausschließlich intracerebral erfolgte.

Es zeigt sich also eine weitgehende Analogie mit der spinalen Kinderlähmung sensu strictori des Kindes. Auch beim Affen tritt die motorische schlaffe Lähmung mit nachfolgender Atrophie, die sich, wenn die Affen längere Zeit überleben, genau so einstellt wie beim Menschen, entschieden in den Vordergrund.

An das Lähmungsstadium schließt sich das Reparationsstadium an, in dem es glücklicherweise beim Menschen sehr häufig zu völliger Rückbildung der Lähmungen kommen kann. Solche Beobachtungen sind beim Affen selten, werden indes gelegentlich auch gemacht. Beispiel:

Affe Nr. 41 (Macacus cynomolgus) am 15. III. 1910 intracerebral infiziert mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11.

16. bis 25. III. keinerlei Störungen.

26. III. leichte Parese der hinteren Extremitäten.

27. III. unverändert.

28. III. Parese der hinteren Extremitäten stärker, deutliche geringe Parese der rechten vorderen Extremität.

1. IV. Lähmung der hinteren Extremitäten entschieden zurückgegangen. Dagegen ist der rechte Arm nunmehr vollkommen schlaff gelähmt.

Vom 5. IV. ab weiterer Rückgang sowohl der Lähmungen der hinteren Extremitäten als auch der Armlähmungen.

Vom 5. V. ab keine Lähmungen mehr erkennbar.

In anderen Fällen kommt es nur zu einer unvollkommenen Reparation der Lähmungen, wie auch beim Menschen manchmal nur eine Muskelgruppe, selbst nur ein einziger Muskel, gelähmt bleiben kann.

Affe 47 (Macacus rhesus) am 7. IV. 1910 infiziert mit einer Emulsion des Virus Nr. 11, und zwar mit 0,6 ccm intracerebral und gleichzeitig 4 ccm intraperitoneal.

8. bis 16. IV. keinerlei Störungen.

17. V. Spur Schwäche der linken hinteren Extremität. Der Affe fällt öfters beim Klettern. Nachmittags Parese der beiden hinteren Extremitäten.

18. IV. schwere schlaffe Parese der beiden hinteren Extremitäten. Der Affe vermag nur noch durch Stemmen mit den Armen zu klettern.

19. bis 21. IV. im wesentlichen unverändert. Beim Gehen bewegt sich der Affe nur mit den vorderen Extremitäten fort, die hinteren Extremitäten werden völlig schlaff nachgeschleift.

22. IV. derselbe Zustand, außerdem Harnträufeln.

Vom 26. IV. ab beginnt der Affe den linken Hinterfuß wieder etwas beim Klettern zu gebrauchen. Das rechte Hinterbein scheint sehr häufig ödematös geschwollen.

2. V. Die Lähmung des linken Hinterbeines hat sich weiter erheblich gebessert und ist nur noch dadurch erkennbar, daß bei passiven Bewegungen das Bein etwas geringeren Widerstand leistet als normal.

Vom 21. V. ab ist keine Lähmung des linken Hinterbeines mehr bemerkbar, dagegen besteht noch völlige schlaffe Paralyse des rechten Hinterbeins. Wir haben in diesem Zustand eine Photographie des Tieres aufgenommen, aus der die völlige Lähmung des rechten Hinterbeins im Vergleich zur normalen Haltung des linken leidlich gut erkennbar ist.

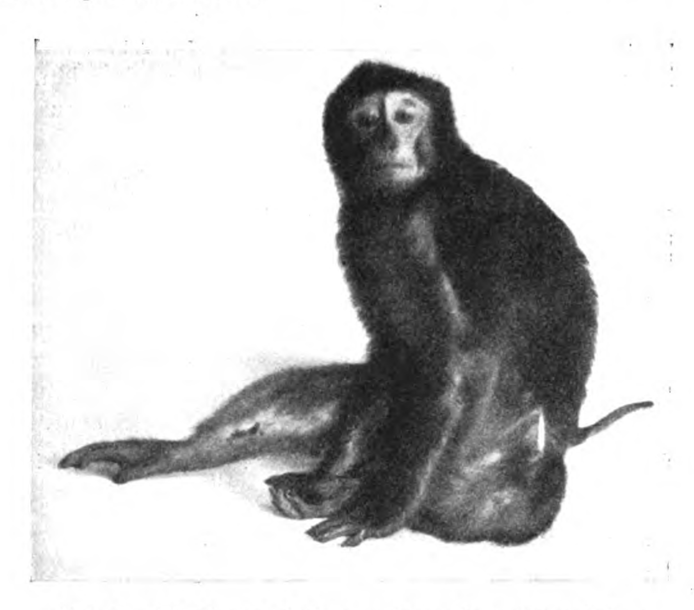


Abb. 2. Affe Nr. 47. Lähmung des rechten Hinterbeins.

Wieder in anderen Fällen tritt Heilung der akuten Erkrankung ein, aber es bleiben schwere und ausgedehnte Lähmungen bestehen, die dann beim Affen in der Regel nach Wochen und Monaten doch zum Tod unter marantischen Erscheinungen führen. Beispiel:

Affe 37 (Macacus rhesus) wird am 2. III. 1910 intracerebral geimpft mit 0,3 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12 (in Mischung mit dem Serum eines normalen Affen).

3. bis 8. III. gesund.

9. III. starke Parese der rechten hinteren Extremität, links etwas schwächer.

10. III. beiderseits schlaffe Parese der hinteren Extremität, außerdem starker Durchfall.

11. III. vollkommene Paraplegie der beiden hinteren Extremitäten.

12. III. und folgende Wochen bleibt der Zustand dauernd unverändert, indem mit Ausnahme der hinteren Extremitäten anscheinend alle Muskeln normal funktionieren, die hinteren Extremitäten dagegen dauernd völlig schlaff gelähmt sind. Wenn der Affe geht, schleift er die hinteren Extremitäten wie leblos hinter sich her. Beim Klettern kann er nur mit Hilfe der Arme aufwärts kommen und ermüdet infolgedessen sehr leicht. Wir haben den Affen in diesem Zustand kinematographisch aufgenommen und bei dem Kongreß für innere Medizin (April 1910 in Wiesbaden) Gelegenheit genommen, solche Aufnahmen zu demonstrieren. Während der über mehrere Wochen fortgesetzten Beobachtung dieses Affen kam es gelegentlich zu ödematösen Anschwellungen der beiden gelähmten Extremitäten. Ich führe es darauf zurück, daß durch das Brett, auf dem der Affe saß und von dem die hinteren Extremitäten schlaff herunter hingen, eine Kompression der Blutgefäße ausgeübt wurde, die zu den Stauungsödemen Anlaß gab. Man kann

aber auch an vasomotorische Störungen denken. Der Affe verendete am 14. IV. unter marantischen Erscheinungen.

Sehr selten sind beim Menschen Rezidive der Erkrankung, indem mehrere Tage oder sogar Wochen nach der akuten Erkrankung ein neuer akuter Erkrankungsprozeß einsetzt. Ich hatte nur ein einziges Mal Gelegenheit, eine entsprechende Beobachtung beim Affen zu machen.

Affe 11 (Macacus rhesus) infiziert am 8. XII. 1909 intracerebral mit 0,5 ccm des Virus Nr. 11.

9. XII. bis 19. XII. keinerlei Störungen.

20. XII. schwere schlaffe Parese der rechten hinteren Extremität, vielleicht leichte Parese der Arme.

21. XII. schwere schlaffe Parese der hinteren Extremitäten, leichte Parese der vorderen Extremitäten.

22. bis 25. XII. unverändert.

Vom 28. XII. ab geht die Lähmung deutlich zurück, an den vorderen Extremitäten kaum noch bemerkbar. Die hinteren Extremitäten werden, wenn auch nur vorübergehend, wieder gebraucht. Der Zustand besserte sich in der Folgezeit ganz erheblich.

Am 9. I. erscheint der Affe plötzlich erheblich matter.

Am 10. I. besteht wieder schwere schlaffe Parese, fast Paraplegie der beiden hinteren Extremitäten, die er beim Gehen hinter sich her schleift. Abends anscheinend auch völlige Paralyse der vorderen Extremitäten. Der Affe liegt flach auf dem Boden des Käfigs auf.

11. I. tot gefunden.

Histologisch fanden sich die charakteristischen und akuten Veränderungen des Rückenmarks.

Eine analoge Beobachtung machten Levaditi und Stanesco, indem sie bei einem 11 Tage nach der Infektion gelähmten und 29 Tage nach der Infektion im Zustand chronischer Lähmung verendeten Affen histologisch neben den für eine chronische Lähmung charakteristischen Läsionen die typischen akut-poliomyelitischen Veränderungen feststellten.

Bis hierher sind also die Beobachtungen am Affen geradezu eine Kopie der beim Menschen gemachten Feststellungen. Die Ähnlichkeiten gehen aber noch weiter.

d) Bulbäre und cerebrale Formen.

Bekanntlich wird beim Menschen nicht ganz selten Beteiligung der Hirnnerven festgestellt, manchmal als isolierte Erkrankung, häufiger als mit spinalen Lähmungen kombinierte Erkrankung. Dabei ist beim Menschen am häufigsten der Facialis, und zwar einseitig mit seinen Ästen befallen. Auch beim Affen ist der Facialis entschieden am häufigsten beteiligt. In der Regel aber ist der Verlauf so, daß sich entweder an eine schon vorhandene spinale Lähmung die Facialislähmung anschließt, oder umgekehrt der Erkrankungsprozeß mit der Facialisparese beginnend auf die Extremitäten übergreift, jedenfalls selten sich auf einen Hirnnerven beschränkt. Solche also nur mit gewisser Einschränkung als bulbäre Form zu bezeichnenden Symptomenbilder sind beim Affen ebenfalls nicht selten. Im folgenden zwei Beispiele:

Affe 48 (Macacus rhesus) am 7. IV. 1910 intracerebral infiziert mit 0,5 ccm und intraperitoneal infiziert mit 4 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 11.

8. IV. bis 16. IV. keinerlei Störungen.

17. IV. eben erkennbare, leichte Parese der linken vorderen und der rechten hinteren Extremität. Der Affe fällt öfters beim Klettern in den Käfig.

Nachmittags: Der linke Arm völlig gelähmt. Die Parese rechts hinten deutlicher.

18. IV. Neben völliger Paralyse des linken Armes besteht auch Parese der beiden hinteren Extremitäten.

Abends auch Schwäche des rechten Armes. Der Affe fällt beim Gehen fortwährend seitlich um.

19. IV. Affe zusammengekauert am Boden des Käfigs. Völlige Paralyse des linken Armes, deutliche Schwäche des rechten Armes. Einen kleinen Apfel vermag der Affe nur noch mit der rechten Hand wenige Minuten zu halten. Starke Parese der hinteren Extremitäten. Beim Laufen fällt der Affe oft zur Seite und oft nach vorn über. Der Kopf fällt dauernd stark nach vorn (Lähmungen der Nackenmuskulatur). Schwanzbewegungen dagegen kräftig. Außerdem besteht deutliche Parese im Gebiete des linken unteren Facialisastes, die besonders deutlich wird, wenn man den Affen zu Schmerzäußerungen reizt. Der linke Mundwinkel bleibt bei Bewegungen ruhig stehen, die linke untere Gesichtshälfte zeigt keine Spur Verziehung im Vergleich zu der Faltenbildung in der rechten Gesichtshälfte.

Abends moribund, getötet.

(Bilder solcher Facialisparesen beim Affen finden sich in meiner oben genannten Monographie.)

In einem anderen Falle konnte ich eine Beteiligung des Oculomotorius feststellen.

Affe Nr. 61 (Macacus rhesus) am 13. VI. 1910 intracerebral infiziert mit 0,6 ccm einer 5 prozentigen Emulsion des Virus Nr. 11. (in Mischung mit normalem Menschenserum).

14. VI. bis 17. VI. keinerlei Erscheinungen.

18. VI. geringe Parese der rechten vorderen Extremität.

Nachmittags Parese der rechten vorderen Extremität deutlicher und entschieden schlaffer Natur. Die unteren Extremitäten sind dagegen eigentümlich steif spastisch, der Affe fällt häufig um, wobei heftiges Zittern der hinteren Extremitäten erfolgt. Außerdem besteht sehr starke Ptosis des rechten Augenlides, zugleich erscheint der Bulbus etwas nach außen und unten rotiert und nicht der Achse des anderen Bulbus parallel gestellt werden zu können. An den Pupillen sind keinerlei deutliche Veränderungen nachweisbar.

19. VI. morgens tot gefunden.

Histologisch starke Veränderungen an der Gehirnrinde und in der Gegend der großen Ganglien; im Rückenmark schwächere Veränderungen.

Es hat also im vorliegenden Fall eine deutliche Beteiligung des rechten Oculomotorius vorgelegen mit gleichzeitiger, zum Teil spinal, zum Teil cerebral bedingter Extremitätenaffektion.

In anderen Fällen erfolgt die hauptsächliche Lokalisation der Krankheitsherde noch mehr zentralwärts und es resultiert klinisch dann das Bild einer cerebralen Lähmung, also eine Polioencephalitis, ein von Strümpell geschaffener Begriff wegen der von ihm mit Recht vermuteten ätiologischen Identität vieler Fälle von cerebraler Kinderlähmung mit der spinalen Kinderlähmung. Beim Affen sind solche Fälle von cerebral bedingten Lähmungen relativ häufiger als beim Menschen. Ich führe das auf den Infektionsmodus (intracerebral) zurück. Beispiel:

Affe 27 (Mangabe) am 2. III. 1910 intracerebral geimpft mit 0,6 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12.

3. III. bis 10. III. keinerlei Störungen.

11. III. etwas traurig.

12. III. deutlich krank und schweratmig.

13. III. häufiges Zittern des ganzen Körpers. Beim Gehen eigentümlich steif und schwerfällig, aber nicht deutlich gelähmt.

14. III. Der Affe liegt am Boden mit heftig zitternden und steifen Extremitäten. Tot nachmittags 4 Uhr.

Histologisch typische poliomyelitische Veränderungen an der Pia mater des Gehirns in der Gegend der Zentralwindungen. Ferner starke Gefäßinfiltrate in der grauen Hirnrinde und in den großen Ganglien. Am Rückenmark nur ganz geringe, eben angedeutete (anscheinend beginnende) Veränderungen.

e) Abortive Formen.

Eine der bedeutsamsten Feststellungen in der klinischen Erforschung der Heine-Medinschen Krankheit war die Erkenntnis des Vorkommens abortiver Formen durch Wickman. Diese abortiven Formen bestehen, kurz gesagt, darin, daß sich die Symptome mit den für das Prodromalstadium charakteristischen Erscheinungen erschöpfen und ziemlich rasch zur Abheilung gelangen, wobei je nach der Lokalisation dieser Prodromalsymptome ein mehr respiratorischer, oder gastro-intestinaler, oder meningitischer, oder allgemein influenzaartiger Typus resultiert. Bei dem Affen ist die Entscheidung nicht ganz leicht, ob solche abortiven Formen vorkommen, da die Kri-

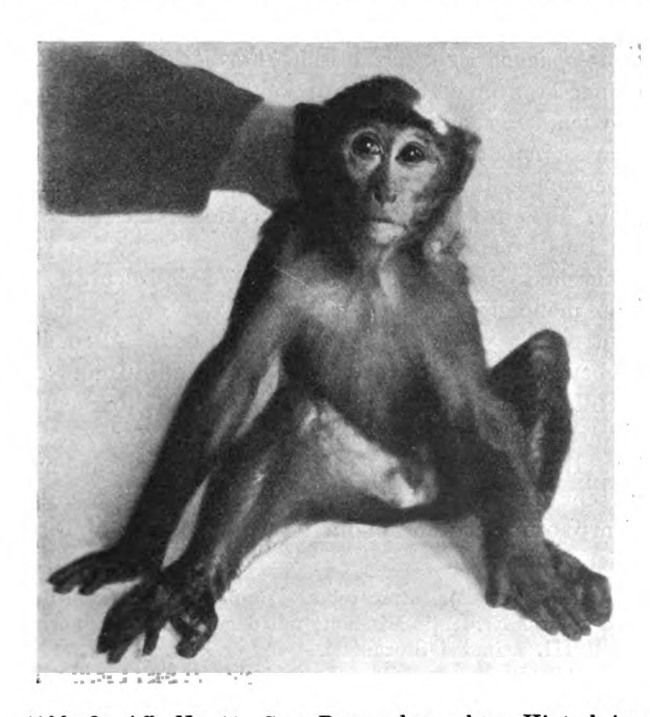


Abb. 3. Affe Nr. 44. Spur-Parese des rechten Hinterbeins.

terien fehlen bzw. noch nicht angewandt wurden, um zu entscheiden, ob verdächtige Allgemeinsymptome auf die Poliomyelitis zurückzuführen sind. Ich bin trotzdem nicht im Zweifel, daß solche abortive Formen beim Affen vorkommen und nur wegen unserer unzureichenden Untersuchungsmethoden und der Schwierigkeit der Anwendbarkeit der vorhandenen bei diesem Tier bisher nicht eindeutig beobachtet werden konnten. Ich nehme ihr Vorhandensein deshalb an, weil wir alle Übergänge von den schwersten, akut zum Tode führenden Lähmungen bis zu vorübergehenden Paresen beim Affen haben. Im folgenden ein Beispiel einer solchen schon einen Übergang zu den abortiven Formen bildenden rudimentären Poliomyelitis.

Affe Nr. 44 (Macacus rhesus) infiziert am 22. III. 1910 mit 0,6 ccm einer Emulsion des Virus intracerebral und 3 ccm intraperitoneal.

23. bis 28. III. keinerlei Störungen.

29. III. Der Affe klettert etwas müder als sonst.

30. III. Starker Durchfall, Schwäche der rechten hinteren Extremität, die sich beim Gehen kaum bemerkbar macht, wohl aber beim Sitzen, indem der Affe die rechte Extremität niemals so stark anzuziehen vermag als die linke. Wo man auch den Affen wieder hinsetzte, immer wiederholte sich diese eigenartige Stellung. Wir haben an diesem Tage eine Photographie aufgenommen, die die Verhältnisse ganz deutlich wiedergibt.

31. III. Durchfall besser. Die Parese ist kaum noch bemerkbar.

Vom 1. IV. ab wieder vollkommen normal.

f) Marantische Formen.

Endlich kommen beim Affen nach den Beobachtungen von Leiner und v. Wiesner eigenartige marantische Formen vor. Die Tiere gehen unter allgemeiner Traurigkeit und Mattigkeit, aber ohne eigentliche Lähmungen zu zeigen, zugrunde und zeigen histologisch-atypische Läsionen im Rückenmark, indem sich weniger zellige Infiltrationen finden, als vielmehr Hyperämien, Blutungen und Degeneration der Ganglienzellen. Leiner und v. Wiesner haben bei diesen Tieren im Rückenmark den Nachweis des Pm-Virus führen können.

Beim Menschen sind durch Medin und Wickman noch eine polyneuritische, meningitische und ataktische Form der Heine-Medinschen Krankheit festgestellt worden. Wenn solche beim Affen bisher noch nicht beschrieben werden konnten, so liegt das gewiß nur daran, daß sie nur mit Hilfe einer Untersuchungstechnik feststellbar sind, die beim Affen kaum anwendbar ist.

Besondere Beachtung verdienen beim Affen noch die nach meinen Erfahrungen sehr häufig zur Beobachtung gelangenden gastro-intestinalen Symptome, wofür ich im folgenden kurz ein besonders typisches Beispiel geben will.

Affe 38 (Macacus rhesus), intracerebral geimpft am 2. III. 1910 mit 0,35 ccm einer Emulsion des Virus Nr. 12 (in Mischung mit dem Serum eines normalen Affen).

3. III. bis 9. III. keinerlei Störungen.

10. III. Der Affe ist krank, frißt sehr schlecht, sehr starker Durchfall, aber keinerlei Lähmungen.

11. III. Allgemeinbefinden ebenso. Daneben schwankender Gang. Sämtliche

4 Extremitäten leisten bei passiven Bewegungen etwas weniger Widerstand als normalerweise. Dagegen beim Gehen sonst keine Lähmungen bemerkbar.

12. III. Affe liegt anscheinend völlig gelähmt am Boden des Käfigs. Tot 12 Uhr mittags.

Bei der Sektion findet sich starke Gastroenteritis mit Rötung und Schwellung der Follikel im Dünndarm und der Peyerschen Plaques, beträchtliche Vergrößerung der Mesenterialdrüsen bis zu Bohnengröße. In Gehirn und Rückenmark die für Poliomyelitis typischen, aber nicht sehr intensiven Veränderungen. Aussaat von Blut sowie von den stark geschwollenen Mesenterialdrüsen ergibt kein Bakterienwachstum (intracerebrale Verimpfung von Mesenterialdrüsen auf einen weiteren Affen ergab typische Poliomyelitis).

Diese gastro-intestinalen Erscheinungen, die man beim Affen nach intracerebraler Impfung beobachtet, haben wohl deshalb besonderes Interesse, weil auch beim Menschen die gleichen Symptome sehr häufig sind. Da hier ihr Auftreten in der Regel in das Prodromalstadium fällt, leitet man daraus die Schlußfolgerung ab, die Eintrittspforte des Virus sei im Magendarmkanal zu suchen. Die erwähnten Beobachtungen am Affen machen gegen diese Deutung der Magendarm-Erscheinungen beim Menschen etwas skeptisch, wenn auch zugegeben werden muß, daß beim Affen die Erscheinungen seitens des Magendarmtraktus in der Regel erst mit oder nach den Lähmungen sich einstellen, seltener dagegen ihnen vorausgehen.

Alles in allem können wir aus unseren rein klinischen Beobachtungen folgern, daß beim Affen nach intracerebraler bzw. gleichzeitiger intracerebraler und intraperitonealer Infektion die spinalen Lähmungserscheinungen entschieden im Vordergrund des Krankheitsbildes stehen. Nach den Angaben anderer Autoren tritt auch nach erfolgreicher Infektion von der Subcutis, vom Nerven, von der Augenkammer usw. her das Bild der spinalen Lähmung entschieden in den Vordergrund. Die Lähmungen zeigen dann zumeist aufsteigenden Charakter und führen durch Übergreifen auf die Medulla zum Tode der Tiere an Atemlähmung. Gelegentlich werden auch bulbäre Symptome (wie Facialislähmungen usw.) beobachtet und durch Vereinigung von bulbären und spinalen Symptomen entsteht dann das beim Affen nicht ganz seltene Bild, das wir beim Menschen in der Regel als Landrysche Paralyse bezeichnen. Endlich werden beim Affen zweifellos Fälle mit klinisch rein cerebralen Symptomen beobachtet, also eine Analogie der beim Menschen seltenen cerebralen Form der Heine-Medinschen Krankheit. Endlich kommen marantische Formen, sowie zweifellos auch abortive Formen der experimentellen Poliomyelitis vor und gelegentlich werden auch Rezidive nach anfänglichem Rückgang der Lähmungen beobachtet. Kurz — wir finden bei der klinischen Beobachtung mit Poliomyelitisvirus infizierter Affen das vielfältige Bild der Heine-Medinschen Krankheit des Menschen sehr getreu wieder, welche Eingangspforte man auch für die künstliche Infektion wählen mag.

Wenn es noch eines Beweises mehr bedurft hätte, daß die ätiologisch einheitliche Heine-Medinsche Krankheit gleichwohl einen klinisch

sehr verschiedenartigen Symptomenkomplex bieten kann, so würden die experimentellen Erfahrungen am Affen diesen Beweis bilden können, da hier dieselbe Infektionsmethode mit Hilfe desselben Virus zu so sehr verschiedenartigen Krankheitstypen führt. Der vorherrschende Typus ist aber, wie noch einmal wiederholt werden mag, beim Affen genau so wie beim Menschen die spinale Lähmung.

Gewichtige Unterschiede bestehen indes in der Prognose. Die Letalität beim Menschen schwankt etwas innerhalb der verschiedenen Epidemien und innerhalb der verschiedenen Herde derselben Epidemie. Sie liegt in der Regel zwischen 10 und 20 Proz., vorausgesetzt, daß man nur die Lähmungsfälle mitberechnet; unter Einrechnung der abortiven Formen wird sie beträchtlich geringer. Beim Affen liegt die Sache viel ungünstiger. In meinen Versuchen verendeten an den Lähmungen 76,4 Proz. aller Affen, es überlebten mit zurückbleibenden Lähmungen 6 Proz. und es überlebten nach Ausheilung vorhanden gewesener Lähmungen 17,6 Proz. Flexner und Lewis kommen mit 75 Proz. Todesfälle ihrer Affen zu fast genau demselben Ergebnis; mit einem durch sehr zahlreiche Tierpassagen in seiner Virulenz für den Affen anscheinend künstlich verstärkten Virus erzielten sie sogar 100 Proz. Letalität. Die Prognose des einzelnen Falles im Affenversuch ist im wesentlichen unabhängig von der Dauer des Inkubationsstadiums. Im allgemeinen zwar entspricht den Fällen mit kurzem Inkubationsstadium ein sehr akuter und schwerer Verlauf der Erkrankung. Aber andererseits kommen Fälle mit langem Inkubationsstadium vor, nach dem Affen an schwersten Lähmungen akut verenden, und umgekehrt können sich an ein kurzes Inkubationsstadium chronische Lähmungen und in völlige Heilung übergehende Lähmungen anschließen.

Verwertung anderer Tierarten für die Poliomyelitisforschung. Mit Hilfe des für den Affen als optimal erkannten intracerebralen Infektionsmodus habe ich noch weiße Mäuse, Meerschweine, Schafe, Ziegen, Hunde, Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi außerdem speziell auch noch junge Hunde, Flexner und Lewis überdies Schweine, Pferde, Rinder und Katzen, Krause und Meinicke junge Hühner und Tauben auf ihre Empfänglichkeit geprüft. Sämtliche erwähnte Tierarten erwiesen sich als unempfänglich für das Virus der Kinderlähmung. Diese negative Feststellung ist von Wert zur Beurteilung der vielfach gemachten Annahme, daß Lähmungserkrankungen bei Tieren, insbesondere bei Hunden und Hühnern, in ätiologischen Zusammenhang mit dem Auftreten epidemischer Kinderlähmung zu bringen sind. Ich erinnere hier auch noch einmal an die Feststellung von Flexner und Lewis, daß schon die dem Menschen phylogenetisch etwas ferner stehenden Affen der neuen Welt für das Virus der Heine-Medinschen Krankheit im wesentlichen unempfänglich sind.

Über die Nichtverwendbarkeit aller der erwähnten Tierarten für die Poliomyelitisforschung ist man sich also einig. Etwas auseinander gehen dagegen die Meinungen über den Wert des Kaninchens, von dem

Krause und Meinicke annehmen, daß es mit Erfolg für die Poliomyelitisforschung verwertet werden kann. Ich vermag diese Anschauung von Krause und Meinicke nicht ganz zu teilen. Meine Gründe für diese Stellungnahme sind, kurz zusammengefaßt, folgende:

1. Zunächst stütze ich mich auf eigene Untersuchungen. Die zum Teil von schweren Fällen gewonnene Lumbalflüssigkeit poliomyelitiskranker Kinder, sowie in einem Fall auch das Blut erwies sich bei intracerebraler Verimpfung auf im ganzen 12 Kaninchen unschädlich. Sicher poliomyelitisvirushaltiges Rückenmark poliomyelitiskranker Menschen und an Poliomyelitis verendeter Affen erwies sich bei intracerebraler, intraperitonealer und intravenöser Verimpfung auf im ganzen 38 Kaninchen völlig unschädlich, während die zur Kontrolle mitgeimpften Affen prompt an typischen Lähmungen verendeten. In erneuten Versuchen, in denen ich Rücksicht nahm auf die von Krause und Meinicke gegebenen Hinweise betreffs des geeignetsten Alters, der brauchbarsten Rasse der Kaninchen, sowie der zweckmäßigsten Einverleibung des Virus stellte ich weiter in 4 Einzelversuchen fest, daß die Übertragung von Affenpassagevirus auf 31 Kaninchen zu keinem Infektionserfolg führte, während die 4 zur Kontrolle mitgeimpften Affen prompt an Lähmungen erkrankten.

Also selbst unter Benutzung der von Krause und Meinicke als optimal bezeichneten Versuchsbedingungen habe ich mich von der praktischen Brauchbarkeit des Kaninchens für die Poliomyelitisforschung nicht überzeugen können.

2. Eine Reihe sehr kompetenter Untersucher, wie Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner, Landsteiner und Levaditi, haben ebenfalls das Kaninchen nicht als geeignet gefunden. Kraus, der anfangs glaubte, die Befunde von Krause und Meinicke in gewissem Sinne bestätigen zu können, hat später diese Annahme selbst wieder in Zweifel gezogen. Potpeschnigg, Selter, Eichelberg und Gins fanden ebenfalls das Kaninchen für das Pm-Virus unempfänglich. Bestätigt haben die Angaben und Schlußfolgerungen von Krause und Meinicke Lentz und Huntemüller. Ferner berichtet neuerdings Marks, daß in vereinzelten Fällen das Poliomyelitisvirus (Passagevirus) im Organismus sehr junger Kaninchen sich zu halten, zu- vermehren und zu gewissen allgemeinen Krankheitserscheinungen zu führen vermag.

3. Das Symptomenbild beim Kaninchen ist in den offenbar seltenen Fällen, in denen es zum Haften des Virus kommt, sehr wenig charakteristisch. Dem entspricht auch, daß sich im Gehirn und Rückenmark keine charakteristischen Läsionen finden. Überdies ist zu bedenken, daß ähnliche klinische Erscheinungen, wie aus älteren experimentellen Untersuchungen bekannt ist, beim Kaninchen leicht zu reproduzieren sind, wenn diesem empfindlichen Tier irgendwelche fremde Agentien direkt in das Blut eingeführt werden. Auch Lentz und Huntemüller lehnen daher die Verwertung der bei den Kaninchen beobachteten Symptome ab. Entscheidend für diese Frage scheint mir vor allem zu

sein, daß selbst bei erfolgreicher, auf das Poliomyelitisvirus zu beziehender Infektion des Kaninchens der strikte Beweis dafür bisher immer nur unter Zuhilfenahme des Affenexperiments geführt werden kann.

Ich kann mich daher auch nicht einigen praktischen Schlußfolgerungen von Krause und Meinicke anschließen. Ich halte es wegen der starken Empfindlichkeit des Kaninchens gegen alle möglichen Schädigungen für nicht unbedenklich, das Kaninchen, so wie es die genannten Autoren empfehlen, zum Nachweis des Virus in Nasenschleim, Darminhalt, Urin, Nahrungsmitteln, Blut usw. zu verwenden. Es könnten hieraus leicht Täuschungen entstehen.

Zum sicheren Nachweis des lebenden Pm-Virus können wir vorläufig den Affen nicht entbehren.

Anhangsweise sei hier auf eine poliomyelitische Lähmungskrankheit verwiesen, die gelegentlich beim Meerschwein beobachtet wird und deren Ätiologie ich kürzlich aufklären konnte.

Wir sehen in unserem Institut häufig Meerschweine an Lähmungen zugrunde gehen, die sehr an das Bild der epidemischen Kinderlähmung des Menschen erinnern (schlaffe, besonders die unteren Extremitäten betreffende Lähmungen). Ich bin neuerdings diesen Lähmungen nachgegangen und finde als ihre Ursache ein im Gehirn und Rückenmark dieser Meerschweine vorhandenes, nicht bakterielles, glycerinwiderstandsfähiges filtrierbares Virus, das sich durch intracerebrale Injektion von Meerschwein zu Meerschwein weiterimpfen läßt (nunmehr schon in der 11. Generation). Das Virus erzeugt bei den Tieren nach einem Inkubationsstadium, das bisher zwischen 9 und 21 Tagen wechselte, ein Krankheitsbild, das in eigenartiger Hypotonie der Muskulatur, besonders der Hinterhand, in schlaffen Paresen, besonders der hinteren Extremitäten, sowie in Blasenlähmung sich äußert. Die Tiere fiebern vom Moment des Krankwerdens ab stark, magern enorm ab und verenden nach wenigen Tagen bis einigen Wochen unter zunehmender Abmagerung und Lähmung. Histologisch entspricht diesem Krankheitsbild, soweit ich bisher untersucht habe, eine makroskopisch oft nicht erkennbare, mikroskopisch dagegen sehr starke infiltrative Meningitis von lymphocytärem Typus; die Entzündung setzt sich mit dem vorderen Piafortsatz auf die Rückenmarkssubstanz fort, die insbesondere in der Umgebung des Zentralkanals starke Herdbildungen erzeugt, sie greift auch auf die übrigen Teile der grauen Substanz über und führt anscheinend sekundär zu Ganglienzellenalteration. Die Entzündung knüpft sich gern an die Gefäße an, was besonders schön in der Medulla, sowie am Gehirn hervortritt.

Wir haben hier also eine neue, durch ein nicht bakterielles und in vieler Beziehung dem Poliomyelitiserreger ähnliches Virus bedingte Erkrankung vor uns, die ebenfalls durch elektive Beziehungen zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist, wo das Virus einen der Poliomyelitis ähnlichen Prozeß hervorruft, der vielleicht nur durch die andere Verteilung der Herde (stärkere Beteiligung der Meningen und

geringere der eigentlich nervösen Substanz) sich grundsätzlich von der Poliomyelitis des Menschen unterscheidet.

Auch in der von Joest und Degen studierten Bornaschen Krankheit des Pferdes haben wir wenigstens histologisch einen in diese Kategorie gehörenden Krankheitsprozeß vor uns.

4. Natur des Poliomyelitisvirus. Bereits oben erwähnte ich, daß die kulturelle Untersuchung des Gehirn-Rückenmark bei Poliomyelitis ergebnislos war. Die Beobachtungen von Flexner und Lewis, die in besonders präparierter Serumbouillon nach Einimpfung virushaltiger Filtrate Auftreten von Trübungen sahen, konnten zwar von Levaditi teilweise bestätigt werden; andere Untersucher aber hatten negative Resultate und die amerikanischen Autoren sind selbst weit entfernt von der Schlußfolgerung, daß ihnen eine Kultur des Pm-Virus gelungen sei. Ebenso hat die mikroskopische Untersuchung bisher keine eindeutigen Ergebnisse gezeitigt. Bei Untersuchungen von durch bakteriendichte Filter filtrierten virushaltigen Rückenmarks-Emulsionen sahen wir allerdings bei der Dunkelfelduntersuchung sehr kleine, ovale, etwas tanzende, schwach leuchtende Körperchen, die uns auffielen, da wir sie in entsprechend hergestellten Filtraten normalen Rückenmarks vermißten. Auch Flexner und Lewis, Levaditi, sowie Leiner und v. Wiesner beobachteten Ähnliches; indes waren die Befunde einerseits nicht konstant genug und andererseits zu schwer zu beurteilen, um den Schluß zu rechtfertigen, daß es sich bei den gesehenen Körperchen um etwas für die Poliomyelitis Spezifisches, etwa gar um den Erreger selbst handelte.

Bonhoff hat im Kern der Gliazellen eines poliomyelitischen menschlichen Rückenmarks eigenartige, nach Mann-Lentz färbbare Einschlüsse gefunden. Der Befund der Negrischen Körperchen bei der in mannigfacher Beziehung der Poliomyelitis verwandten Lyssa forderte in der Tat zu solchen Untersuchungen auf. Indes legt sich Bonhoff in der Deutung seiner Befunde ebenfalls berechtigte Reserve auf.

Wir können also nach der morphologischen Seite hin das Virus der Heine-Medinschen Krankheit heute noch nicht charakterisieren, jedenfalls gehört es — das steht unumstößlich fest — nicht zu den Bakterien.

Dagegen ist es mit einer Reihe anderer, sozusagen indirekter Methoden gelungen, dem Virus eine gewisse Charakteristik, ja eine gewisse systematische Stellung zu geben.

Zunächst erhoben Flexner und Lewis, sowie Landsteiner und Levaditi gleichzeitig und unabhängig voneinander den wichtigen Befund, daß das Virus die bekannten bakteriendichten Filter (Berkefeld-, Chamberland-, Reichel- und Pukall-Filter) passiert. Auch Leiner und v. Wiesner stellten später dasselbe fest. Die Tatsache der Filtrierbarkeit nähert das Pm-Virus noch mehr dem Erreger der Hundswut, mit dem wir es schon wiederholt in Parallele setzten. Es scheint sogar noch leichter filtrierbar als dieser zu sein. Hierin liegt eine praktische Bedeutung. Es ist auf diese Weise mög-

lich, auch in stark bakterienzersetztem, selbst in gefaultem Material, das Pm-Virus noch nachzuweisen und man hat von dieser Eigenschaft der Filtrierbarkeit für manche wissenschaftliche Untersuchungen (siehe unten) fruchtbaren Gebrauch gemacht.

Weiter teilt das Pm-Virus mit dem Hundswuterreger die Eigentümlichkeit einer beträchtlichen Glyzerinwiderstandsfähigkeit. Wir selbst fanden, daß unsere 3 Virusstämme, sowohl als Original- wie als Passagevirus, sowohl in unverdünntem wie in 50 proz. Glycerin, sich gleichmäßig mit Erhaltung voller Virulenz konservierten. Wir konnten diese Glycerinhaltbarkeit bis zu 142 Tagen ermitteln, ohne damit die äußerste Grenze erreicht zu haben. Auch aus dieser Beobachtung ergeben sich wichtige praktische Konsequenzen; zunächst zur Erleichterung der experimentellen Arbeiten insofern, als man nicht gezwungen ist, stets frisch von Affe zu Affe zu verimpfen, sondern, ohne Verlust des Virus befürchten zu müssen, sich dasselbe lange Zeit hindurch in Glycerin konservieren kann. Auch für Versendungen des Virus kann man sich diese Glycerinhaltbarkeit zunutze machen. Größere Bedeutung wird ihm vor allem aber zukommen, wenn es sich um die Aufklärung ätiologisch nicht sicherer und auf Heine-Medinscher Krankheit verdächtiger Erkrankungen handelt. In diesem Fall kann man das Virus sich in — am besten 50 proz. — Glycerin so lange konservieren, bis man sich Affen beschafft hat. Auch für eventuell mit Bakterien verunreinigtes Material kann man die Glycerinkonservierung mit Erfolg heranziehen, da in 50 proz. Glycerin die Bakterien allmählich zugrunde gehen.

Außerordentlich widerstandsfähig ist das Virus weiterhin gegen niedrige Temperaturen. Sogar in gefrorenem Zustand 11 Tage lang konserviert bewahrt es seine Virulenz. Ein Überwintern des Virus in der Außenwelt ist also durchaus möglich. Tatsächlich hat man ja auch — worauf nebenbei hingewiesen sei — schon Winterepidemien beobachtet. Ebensowenig scheinen höhere Temperaturen bis zu 37° das Virus wesentlich zu alterieren und auch gleichzeitig mitwachsende andere Mikroorganismen schädigen es nicht wesentlich, wenigstens fanden Flexner und Lewis ein 50 Tage lang konserviertes, völlig verschimmeltes Stückchen poliomyelitischen Rückenmarks noch vollvirulent. Sehr empfindlich ist dagegen das Virus gegen Temperaturen, die sich über die Körpertemperatur erheben. Halbstündiges Erwärmen auf 45° schwächt es schon erkenntlich ab und entsprechend lange Erwärmung auf 50° und höhere Grade vernichten es, soweit unsere Untersuchungsmittel (intracerebrale Verimpfung auf den Affen) das zu beurteilen erlauben.

Gegen Austrocknung fanden Flexner und Lewis, Landsteiner und Levaditi und Römer das Virus sehr widerstandsfähig Wir selbst stellten es in folgendem Versuche fest:

Affe Nr. 36 (Macacus rhesus) wird infiziert am 26. II. 1910 mit einer Emulsion des Virus Nr. 11. Das Virus war in Form eines im Vacuum getrockneten Affenrückenmarks vom 29. I. ab — also 28 Tage lang — vor Licht geschützt bei

Zimmertemperatur aufbewahrt worden. Der Affe 36 erkrankte nach 13 tägigem Inkubationsstadium mit einer Parese der rechten vorderen Extremität und der beiden hinteren Extremitäten. Am 13. III. bestand völlige Lähmung der hinteren Extremitäten, am 14. III. schwere allgemeine Lähmung. Tot am 15. III. Pathologisch-histologischer Befund typisch.

Leiner und v. Wiesner fanden im Gegensatz hierzu das Virus gegen Austrocknung außerordentlich empfindlich; allerdings wählten sie eine etwas andere Versuchsanordnung wie die erstgenannten Autoren, mit der sie tunlichst die natürlichen Verhältnisse nachzuahmen suchten, indem sie es in dünner Schicht antrocknen ließen. Das Virus ging hierbei schon in wenigen Stunden zugrunde. Jedenfalls aber scheint das Pm-Virus gegen Austrocknung erheblich widerstandsfähiger wie das sonst sich so ähnlich verhaltende Lyssavirus, da dieses, auch in dicker Schicht getrocknet, eine relativ rasche Abnahme seiner Virulenz bis zur völligen Avirulenz (wenigstens wenn es sich um das Virus fixe handelt) erfährt.

Abgesehen von seiner großen Empfindlichkeit gegen höhere Temperaturen ist also das Pm-Virus durch besondere Widerstandsfähigkeit ausgezeichnet und diese große Haltbarkeit des Virus trifft auch für die Verhältnisse innerhalb des Tierkörpers zu. Nach einer neueren Mitteilung konnten Osgood und Lukas noch 8 Wochen nach der Impfung das Virus im Zentralnervensystem und selbst noch nach 6 Monaten in der Nasenrachenschleimhaut nachweisen. Der letzterwähnte Befund bietet uns zugleich einen Hinweis, wie vielleicht die für die epidemiologische Verbreitung der Heine-Medinschen Krankheit nach Wickman so besonders zu fürchtenden Viruszwischenträger entstehen.

Pathologie und Pathogenese.

Die gesicherte Erkenntnis, daß ein lebendes Virus die Ursache der Heine-Medinschen Krankheit ist, hat für manche Fragen der Pathologie und Pathogenese erneutes Interesse erweckt, zum Teil neue Fragestellungen erst ermöglicht. Gleichzeitig hat die Möglichkeit der tierexperimentellen Erforschung der Krankheit die Hoffnung neu belebt, in der Beantwortung mancher schon jahrzehntelang diskutierter Fragen der Pathologie und Pathogenese weiterzukommen.

So lange wir eine pathologische Anatomie der Poliomyelitis kennen — man rechnet ihren Beginn meist vom Jahre 1870 mit dem Nachweis des Ganglienzellenschwundes in einem Fall chronischer Kinderlähmung durch Charcot und Joffroy —, so lange existiert auch schon die Diskussion, ob das die Poliomyelitis verursachende Agens primär interstitiell (d. h. in der Stützsubstanz des Rückenmarks) oder primär parenchymatös (d. h. in den Ganglienzellen) angreift. Dank den insbesondere durch Rißler zuerst inaugurierten Untersuchungen akuter Fälle herrscht heute über Art und Ausdehnung der in Rückenmark, Gehirn und Meningen vorhandenen Läsionen wenigstens insofern Klarheit, daß man die Heine-Medinsche Krankheit als einen

disseminierten, infiltrativen Entzündungsprozeß auffaßt, der im Prinzip alle Teile des Zentralnervensystems ergreifen kann, jedoch durch seine Lieblingslokalisation in der grauen Rückenmarkssubstanz ausgezeichnet ist. Jene oben aufgeworfene Frage ist indes bisher ebensowenig sicher beantwortet, wie die weiteren Fragen nach der Verbreitungsweise des Virus im Zentralnervensystems, nach seinen Infektionswegen von der Eintrittsstelle nach dem Rückenmark hin, sowie nach der Eintrittspforte in den Körper.

Wir wollen im Nachfolgenden das von der experimentellen Forschung gelieferte, für diese Fragen geeignete Material sichten und ihre Beantwortung versuchen unter Hinzunahme der am Menschen erhobenen Befunde. Hinsichtlich der letzteren halten wir uns vor allem an die umfangreichen, gründlichen und besonders in ihrer kritischen Durcharbeitung mustergültigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen Wickmans.

Pathologische Anatomie der Affenpoliomyelitis. Makroskopisch finden wir beim Affen außerhalb des Zentralnervensystems gewöhnlich keine oder nur sehr wenig charakteristische Veränderungen. Bemerkenswert ist höchstens der sehr häufige Befund von Schwellungen der Follikel und der Peyerschen Plaques im Dünndarm und vor allem die gelegentlich beträchtliche Vergrößerung der Mesenterialdrüsen. Auch am Zentralnervensystem können die mit unbewaffnetem Auge erkennbaren Veränderungen so gering sein, daß sie sich dem Nachweis entziehen, selbst dann, wenn das Mikroskop schon ganz beträchtliche Läsionen erweist. In anderen Fällen zeigt sich am Gehirn eine stärkere Spannung der Dura, vermehrte Flüssigkeit unterhalb derselben, starker Blutreichtum der Pia an der Oberfläche des Gehirns und leichte Abplattung der Gyri, besonders der Zentralwindungen. Auf dem Durchschnitt ist das Gehirn serös durchtränkt und die graue Substanz rötlicher gefärbt als sonst. Ähnlich sind die makroskopisch erkennbaren Veränderungen am Rückenmark, wo besonders der rötlich-violette Ton der grauen Substanz, namentlich im Bereich der Vorderhörner, scharf hervortritt. Gelegentlich sieht man auch innerhalb der grauen Substanz Blutsprenkelungen, bedingt durch kleine Blutungen.

Mikroskopisch erweist sich das Rückenmark am stärksten befallen. Die nachgewiesenen Veränderungen entsprechen dabei sehr genau den beim Menschen sich findenden poliomyelitischen Läsionen: Die Pia mater zeigt lymphocytäre Infiltration, besonders in den unteren Teilen des Rückenmarks und namentlich an der vorderen Circumferenz desselben. Das Piainfiltrat setzt sich besonders in der Umgebung stark erweiterter und stark blutgefüllter venöser Gefäße im Sulcus longitudinalis anterior in die Tiefe desselben fort (vgl. Abb. 4 auf Tafel I).

Von der Tiefe des vorderen Piafortsatzes sieht man die Rundzelleninfiltrationen mit den Gefäßen nach der grauen Substanz hin, besonders nach den Vorderhörnern, umbiegen. Im Rückenmark selbst ist die graue Substanz am stärksten ergriffen. In der weißen Substanz finden sich nur ab und zu kleine Gefäßinfiltrate oder quer die weiße Substanz durch-

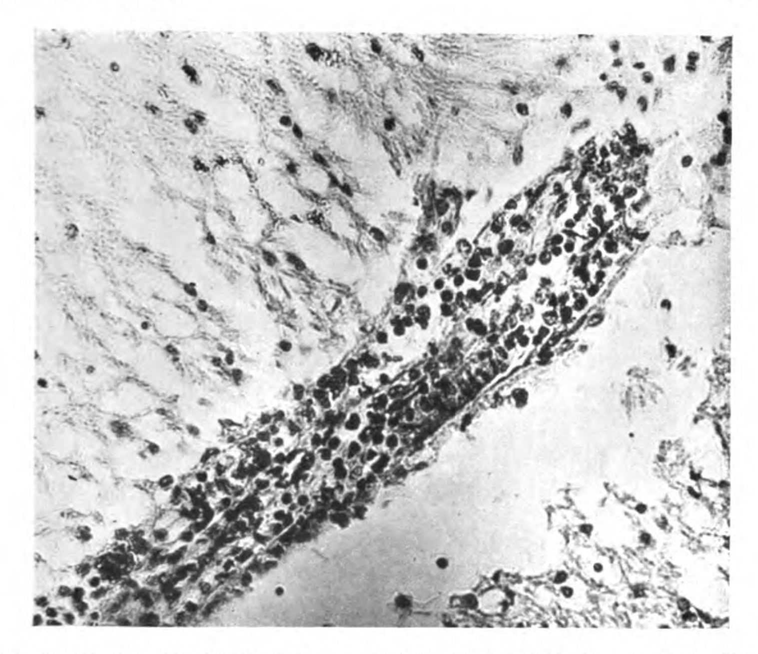


Abb. 4. Starkes Rundzelleninfiltrat der Pia in der Tiefe der vorderen Fissur bei starker Vergrößerung (Lumbalmark des Affen Nr. 2).

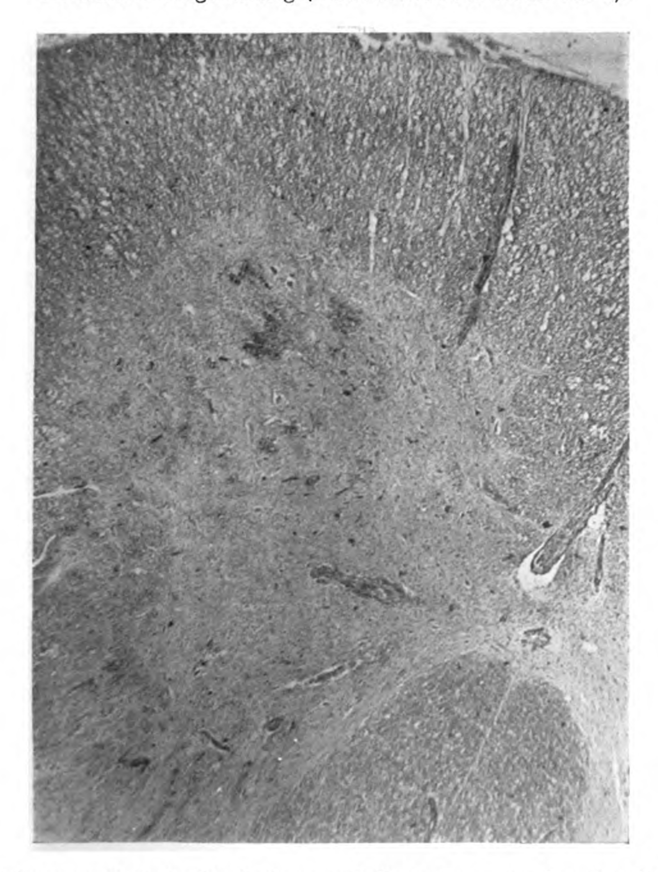


Abb. 5. Schwer verändertes Vorderhorn und Hinterhorn aus dem Lumbalmark des Affen Nr. 4.

Die dunklen Stellen an der Spitze des linken Vorderhorns sind hauptsächlich Blutungen. In der rechten oberen Hälfte des Bildes zieht ein infiltriertes Septum von der Pia durch die weiße Substanz. Am rechten Rand des Bildes der stark infiltrierte Piafortsatz. In der unteren Hälfte stark infiltrierte, zum Teil nach den Hinterhörnern ziehende Venen.

setzende Piasepten (vgl. Abb. 5 auf Tafel I). Innerhalb der grauen Substanz sind am stärksten in der Regel die Vorderhörner befallen (vgl. Abb. 5). Vor allem ist auffallend die beträchtliche Kernvermehrung; dieselbe ist nicht gleichmäßig, sondern betrifft hauptsächlich die Wand und die unmittelbare Umgebung der Gefäße, und zwar sowohl der zentralen (siehe Abb. 5), als der peripheren. Daneben finden sich Gewebsinfiltrate, sowie gelegentlich Blutungen (siehe Abb. 5). Das Grundgewebe der Vorderhörner sieht oft wie gelockert aus, wahrscheinlich durch das gleichzeitig bestehende entzündliche Ödem, das besonders gern in der Gegend der Clarkeschen Säulen (siehe Abb. 6 auf Tafel II) das Gewebe in weiten Maschen auseinander treiben kann.

Die für die Entstehung der Lähmungen wichtigsten Veränderungen sind die Ganglienzellenalterationen. Man findet dabei zum Teil ein Zugrundegehen der Ganglienzellen, ohne über das Wie des Untergangs etwas aussagen zu können. Die Zellen verschwinden, als wenn sie sich in dem ödematös durchtränkten Rückenmark gelöst hätten. In anderen Fällen machen sich gewisse Alterationen bemerkbar. Sie verlieren ihre polygonale Form, das Protoplasma gewinnt ein homogenes verwaschenes Aussehen und der Kern färbt sich nur blaß, macht gelegentlich den Eindruck einer beginnenden Lösung. Selbst unter Beachtung des von Wickman bezeichneten Täuschungsmomentes, daß man eventuell im Schnitt nur Stücke einer normalen Ganglienzelle zu Gesicht bekommt, die dann den Eindruck einer Degeneration machen, konnte ich auf Serienschnitten zweifellos diese Art Alteration nachweisen. Wie Strauß gezeigt hat, stellt sich in solchen Fällen als erstes Anzeichen der Alteration ein Schwund des intracellulären Netzwerks der Neurofibrillen ein. — Die dritte und bei weitem eindeutigste Art der Ganglienzellenvernichtung ist der gewöhnlich als Neuronophagie bezeichnete Vorgang. Er ist beim Affen entschieden häufiger, als beim Menschen, wenigstens hat in seinen ersten Untersuchungen Wickman die Neuronophagie so selten angetroffen, daß er ihr eine hervorragende pathogenetische Bedeutung zunächst nicht zuerkannte. Beim Affen sieht man diese Art der Ganglienzellenvernichtung recht häufig, und zwar in den verschiedensten Graden (siehe Abb. 7 und 8 auf Tafel II). Die Neuronophagie besteht, wie die Bilder zeigen, in einer Einwanderung von Rundzellen in die Ganglienzellen und in einer Zernagung der letzteren durch die ersteren, so daß schließlich kaum noch erkennbare Reste der Ganglienzellensubstanz, sondern lediglich die stark gequollen erscheinenden Rundzellen übrig bleiben. Hinsichtlich der Beziehungen der Ganglienzellenalterationen zu den interstitiellen Veränderungen ist zunächst der Allgemeineindruck festzustellen, daß den stärksten interstitiellen Veränderungen in der Regel auch hochgradiger Ganglienzellenschwund entspricht. Manchmal hat man zwar den Eindruck, daß auch Ganglienzellenschwund ohne stärkere interstitielle Herde vorkommt, im allgemeinen aber schien mir in solchen Fällen entweder eine ödematöse Aufquellung des Gewebes gleichzeitig vorhanden zu sein, oder es fanden sich in benachbarten Schnitten stärkere Gefäßalterationen. Selbst da,

wo zweifellos ohne Beziehung zu interstitiellen Herden durch Neuronophagie die Ganglienzellenvernichtung stattfand, fehlten auf dem gleichen Schnitt solche interstitielle Läsionen doch kaum jemals. Recht häufig dagegen beobachtet man das Umgekehrte, d. h. gut erhaltene Ganglienzellen — soweit das mikroskopisch nachweisbar ist — bei starken interstitiellen Veränderungen, manchmal sogar in der Nähe oder in der Mitte eines Infiltrationsherdes.

Die Hinterhörner sind in der Regel viel weniger beteiligt; es kommen in ihnen aber die qualitativ gleichen Läsionen wie in den Vorderhörnern vor (siehe Abb. 9 auf Tafel II). Die Umgebung des Zentralkanales ist in der Regel nur wenig alteriert, der Zentralkanal selbst unbeteiligt. Die Intervertebralganglien zeigen nach den Untersuchungen von Flexner und Lewis, Landsteiner und Levaditi analog den Feststellungen beim Menschen diffuse Infiltrate zwischen den Ganglienzellen und Nervenfasern, sowie Degeneration der ersteren.

Die peripheren Nerven habe ich nicht untersucht. Beim Menschen sind, wenn überhaupt, höchstens geringe degenerative Veränderungen, dagegen keine entzündlichen Läsionen in den Nerven beobachtet worden (Redlich, Mönckeberg).

Die qualitativ gleichen Veränderungen wie im Rückenmark finden sich beim Affen auch in Medulla und Pons. Die Herde sind hier im allgemeinen kleiner, weniger dicht stehend und von sehr unregelmäßiger Verteilung. Auch hier sind in erster Linie wieder die Gefäße beteiligt, deren besondere Bevorzugung hier wegen der größeren Distanz der Herde voneinander besonders auffällt. Die Wickmansche Beobachtung, daß sich keine besonderen Beziehungen der Herde zu den Hirnnervenkernen nachweisen lassen, trifft im allgemeinen auch für den Affen zu. Gelegentlich aber findet man gerade hier sehr auffallende, offenbar allein durch die Ganglienzellen bestimmte kleine Infiltrate, die sich als Neuronophagien entpuppen. Sehr häufig finden sich Gefäßinfiltrationsherde in Medulla und Pons, obwohl intra vitam keine klinischen Symptome darauf hingewiesen haben.

Am Gehirn finden sich — wenn überhaupt — am häufigsten Infiltrationsherde in der grauen Hirnrinde in der Umgebung der Infektionsstelle. Sie sind aber oft nicht intensiver wie die Herde, die sich auch an anderen Stellen des Gehirns, z. B. an der anderen Hemisphäre, oder besonders häufig an der Hirnbasis oder in den zentralen Ganglien finden (siehe Abb. 10 auf Tafel III). Es tritt hier besonders schön die hervorragende Beteiligung der Gefäße hervor, während die Gewebsinfiltrate (siehe Abb. 10) entschieden dagegen in den Hintergrund treten. (Abb. 11 auf Tafel III gibt bei starker Vergrößerung eines der in Abb. 10 vorhandenen stark infiltrierten Gefäße wieder.) Auch im Gehirn sind die Herde, ähnlich wie in der Medulla, sehr unregelmäßig verteilt, stehen wenig dicht und auch die Menge und Dichtigkeit der den einzelnen Herd bildenden Rundzellen ist nicht sehr stark. Besonders hervorzuheben ist, daß sehr häufig jegliche Veränderung des Gehirns vermißt werden kann, trotz der intracerebral ausgeführten Impfung.



Abb. 6. Oberstes Lumbalmark des Affen Nr. 48. Gegend der Clarkeschen Säulen. Starke Auflockerung des Gewebes. Links und etwas oben eine kleine Blutung.

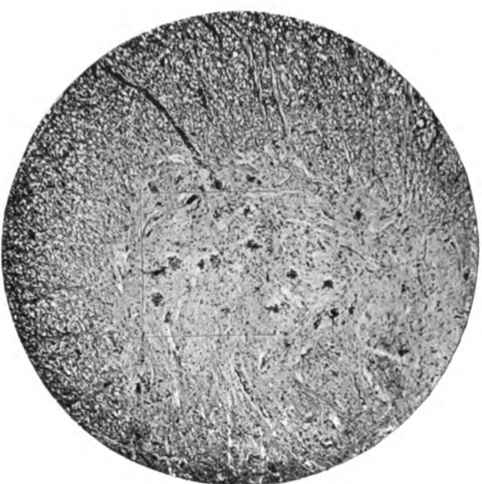


Abb. 7. Lumbalmark des Affen Nr. 24. Linkes Vorderhorn, zu dem von links oben aus der weißen Substanz ein stark infiltriertes Septum zieht. Im Vorderhorn sehr starke Neuronophagie.

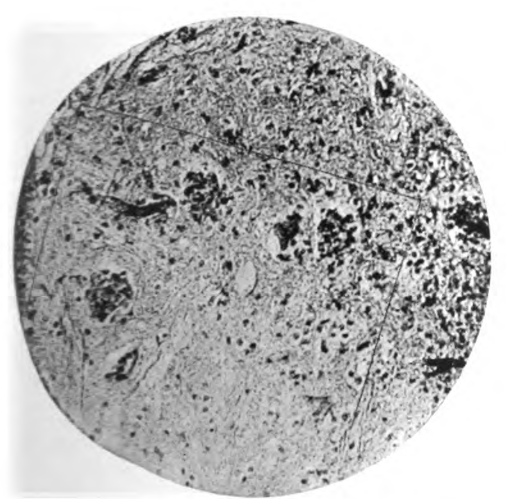


Abb. 8. Stärkere Vergrößerung des umrahmten Teiles aus Abb. 7.



Abb. 9. Infiltriertes Gefäß aus dem rechten Hinterhorn. Mittleres Lumbalmark des Affen Nr. 4.

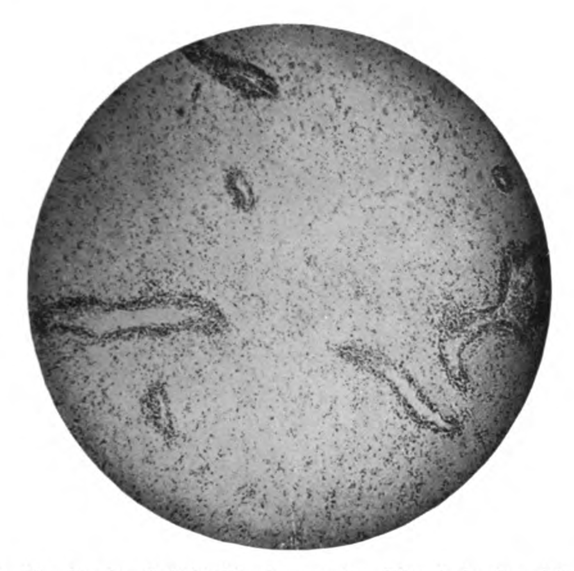


Abb. 10. Starke Gefäßinfiltrate aus der Hirnrinde des Affen 27 bei schwacher Infiltration des Gewebes.

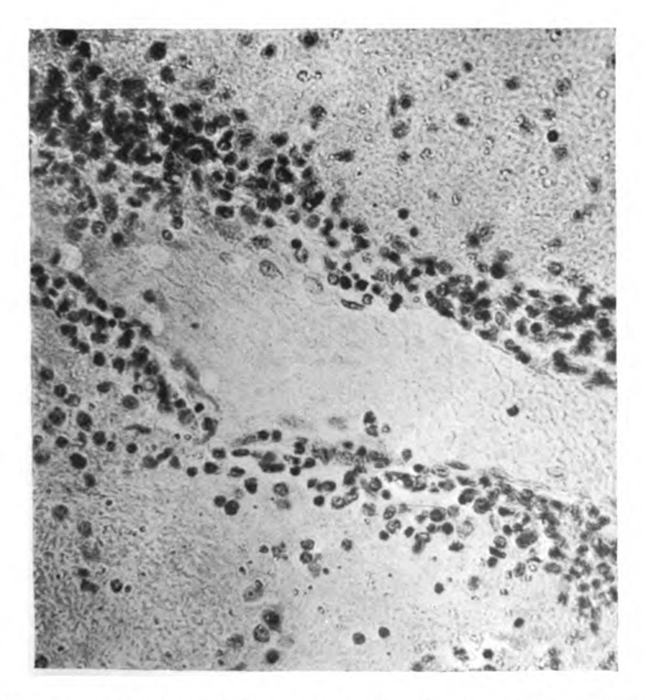


Abb. 11. Gefäßinfiltrat (eines der in Abb. 10 abgebildeten Gefäße).

Das Kleinhirn habe ich nicht untersucht. Die beim Menschen hier nachgewiesenen Veränderungen entsprechen denen des Gehirns.

Hinsichtlich der an den Infiltrationsprozessen beteiligten Zellarten gilt für den Affen, soweit meine Beobachtungen hierüber ein Urteil erlauben, die von Wickman gegebene Deutung der Zellformen. Wickman sieht die Rundzellen, abgesehen von den wenigen vorhandenen polynucleären Leukocyten, als echte Lymphocyten und als sogenannte Maximowsche Polyblasten an; letztere betrachtet er als Abkömmlinge der Lymphocyten, da er alle Übergänge von den Lymphocyten zu ihnen beobachten konnte. Bei der Neuronophagie sind neben den Polyblasten auch reichlicher echte polymorphkernige Leukocyten beteiligt.

Im großen und ganzen besteht eine weitgehende Übereinstimmung mit den beim Menschen gefundenen Veränderungen und es erweist sich also, sowohl beim Menschen wie beim Affen, die sogenannte Poliomyelitis als eine nicht eitrige, infiltrative Entzündung von lymphocytärem Typus, die als disseminierte Erkrankung sowohl die Pia wie sämtliche Teile der nervösen Substanz des Zentralnervensystems befallen kann, besonders gern aber sich in der grauen Rückenmarkssubstanz mit Bevorzugung der Vorderhörner etabliert.

Bei den Affen, bei denen die Lähmungen völlig zur Abheilung gekommen waren, konnte ich histologisch keine Veränderungen feststellen, ebensowenig bei denen, die im Inkubationsstadium verendeten, selbst dann, wenn der Beginn der Lähmungen vermutlich nicht mehr weit liegen konnte (4—5 Tage vor Beginn der Lähmungen). Nach den Untersuchungen Flexners ist bei den Affen unmittelbar vor Beginn der Lähmungen der Liquor cerebrospinalis stark getrübt, hat vermehrten Eiweiß- und vermehrten Zellgehalt, ein Befund, der für die Frühdiagnose der Poliomyelitis auch für den Menschen Beachtung verdient, zumal sich in einigen praktischen Fällen die frühzeitig ausgeführte Lumbalpunktion für diesen Zweck schon bewährt hat.

Bei dem einzigen im Reparationsstadium während des Vorhandenseins schwerer schlaffer Lähmung und Muskelatrophie der hinteren Extremitäten sezierten Affen (43 Tage nach der Infektion, 36 Tage nach Beginn der Lähmungen) fanden sich in Medulla, Hals- und Brustmark keinerlei Veränderungen; im Lumbalmark hatten beide Vorderhörner symmetrische Läsionen, bestehend in einer beträchtlichen Rarefizierung des Grundgewebes, dessen weitmaschige Lücken nur von einem feinen Netzwerk durchzogen waren, zwischen dem sich Häufchen von Rundzellen fanden. Ferner war zu beachten das fast völlige Fehlen der Ganglienzellen; bemerkenswerterweise fanden wir allerdings mitten innerhalb der Läsionen vereinzelte gut erhaltene Ganglienzellen. Die von manchen Autoren in diesem Stadium beobachtete Vermehrung der Gefäße habe ich nicht beobachtet. Es fand sich also bei dem Affen 36 Tage nach der Lähmung ein weitgehender Defekt des nervösen Gewebes im Bereich der Vorderhörner, dagegen kein eigentliches Narbengewebe.

Im End- oder Narbenstadium habe ich keine Affen untersuchen können, da sie schließlich doch alle marantisch oder an anderen Infektionen (besonders Lungentuberkulose) in wenigen Monaten zugrunde gingen.

Verbreitung des Virus im Organismus. Für die Beantwortung zahlreicher pathogenetischer Fragen ist die Feststellung wichtig, wo sich das Virus im Organismus findet. Sein Nachweis erfolgt ausschließlich durch — am besten intracerebrale — Verimpfung auf den Affen.

Beim Menschen ist zunächst das Gehirn und Rückenmark, wie schon gezeigt wurde, Sitz des Virus. Gänzlich ergebnislos verliefen alle Versuche, den Erreger im Liquor cerebrospinalis, im Blut, in den Speicheldrüsen im Nasen-Rachenschleim und im Mundsekret nachzuweisen.

Außerhalb des Zentralnervensystems wiesen zuerst Flexner und Lewis das Virus beim Menschen nach. Sie fanden bei einem an akuter Poliomyelitis verendeten Kinde das Virus in den Mesenterialdrüsen; sie wiesen es nach durch Verimpfung einer Drüsenemulsion auf einen Affen, der nach 10tägiger Inkubationszeit erkrankte. Ferner wiesen Landsteiner, Levaditi und Pastia bei einem unter angiösen Prodromalsymptomen an Poliomyelitis tödlich erkrankten Kinde das Virus in den Mandeln und in der Nasenschleimhaut nach. Im übrigen ist es beim Menschen nicht gelungen, außerhalb der nervösen Zentralorgane das Virus zu finden. Es ist aber zu beachten, daß diese Versuche über die Verteilung des Virus im Menschenkörper noch recht wenig zahlreich sind und sehr der Erweiterung bedürfen. Jedenfalls bilden vorläufig die gleich zu schildernden Untersuchungen am Affen in dieser Richtung eine wertvolle Ergänzung.

Auch beim Affen ist in erster Linie das Zentralnervensystem, namentlich das Rückenmark, der Sitz des Virus. Wir finden es besonders reichlich in der Regel in den den gelähmten Gliedern entsprechenden Teilen des Rückenmarks. Um möglichst sicheren Infektionserfolg zu erzielen, ist darauf zu achten, besonders diejenigen Segmente zur Verimpfung zu wählen, die akut gelähmten Gliedern entsprechen. In Übereinstimmung mit der Ausdehnung der histologisch nachweisbaren Läsionen findet sich das Virus auch in Medulla, Pons und Gehirn, kurz, es kann in allen Teilen des Zentralnervensystems sich finden.

Für den Liquor cerebrospinalis lauten auch hier die meisten Angaben (Landsteiner und Levaditi, Leiner und v. Wiesner, Römer) negativ, auch bei Verwendung der verschiedenartigsten Infektionsmethoden. Nur Flexner und Lewis erhielten positive Resultate, allerdings nur dann, wenn sie bei intracerebral oder intraspinal mit Erfolg geimpften Affen die Lumbalflüssigkeit sehr früh, wenn möglich noch vor Ausbruch der Lähmungen, entnahmen und verimpften.

Sie knüpfen an diesen Befund die Hoffnung einer frühdiagnostischen Verwertung des Affenversuches mit Hilfe der Liquor-Verimpfung, zumal

sie — wie schon erwähnt — vor Ausbruch der Lähmungen auch sonstige Anzeichen einer frischen Piainfektion, wie vermehrten Zellgehalt, erhöhte Eiweißmenge, Trübung der Lumbalflüssigkeit fanden; immerhin ist zu beachten, daß wirklich positiver Virusbefund bisher nur bei dem künstlich, und zwar intracerebral bzw. intraspinal geimpften Affen erhoben wurde, also nach einem Infektionsmodus, der sicher der natürlichen Ansteckung des Menschen nicht entspricht. Flexner und Lewis heben übrigens hervor, daß beim Affen, wenn erst die Lähmungen ausgebrochen sind und der Liquor cerebrospinalis entsprechend den Befunden beim Menschen klar erscheint, die Lumbalflüssigkeit das Virus nicht mehr in infektionstüchtiger Form enthält.

Im Blute gelähmter Affen ist es uns selbst nicht geglückt, das Virus nachzuweisen; auch Flexner und Lewis sowie Leiner und v. Wiesner haben in der Hauptsache das Blut frei vom Erreger gefunden. Die österreichischen Autoren konnten nur einmal und zwar nach Ausbruch der Lähmungen, dagegen nie im Inkubationsstadium das Virus im Blut finden, eine für die Frage der hämatogenen Entstehung der Erkrankung wichtige Feststellung. Flexner und Lewis glückte es in einem Fall ebenfalls erst nach Ausbruch der Lähmungen durch Verimpfung enorm großer Mengen Blutes (25 ccm intravenös) einen Infektionserfolg zu erzielen; der Affe erkrankte erst nach siebzehn Tagen, es ist also selbst in dieser beträchtlichen Blutmenge das Virus offenbar nur in spärlicher Menge vorhanden gewesen.

Völlig resultatlos verliefen auch die Versuche der Verimpfung von Milzbrei, Lebersubstanz, Nierenaufschwemmung und Knochenmark (Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner) und ergänzen somit noch einmal die negativen Blutbefunde. Es ist schon auf Grund dieser Feststellungen sehr unwahrscheinlich, daß auf dem Blutwege eine beträchtlichere Ausstreuung des Virus stattfindet.

Zur Beantwortung der Frage der Ausscheidung des Virus dienen Verimpfungsversuche verschiedener Sekrete und Exkrete, die ebenfalls im wesentlichen resultatlos verliefen. Speichel, Galle, Harn und Darminhalt wurde von verschiedenen Untersuchern frei von Virus befunden. Wir selbst konnten sogar mit dem Dünndarminhalt eines Affen keinen Infektionserfolg erzielen, bei dem gastro-intestinale Symptome, starke Schwellung der Mesenterialdrüsen und starke Infektion der Mesenterialdrüsen mit dem Pm-Virus den Gedanken einer Ausscheidung des Virus besonders nahelegten.

Wir hatten anfangs an die Möglichkeit einer Ausscheidung des Virus mit dem Darminhalt gedacht, finden aber sowohl in unseren Versuchen als auch in denen der anderen Experimentatoren keine Stütze dafür, zumal auch die Verimpfung der Magendarmschleimhaut selbst (Flexner und Lewis, Leiner und v. Wiesner) bisher resultatlos verlief. Im Speichel haben übrigens Landsteiner und Levaditi einmal das Virus gefunden, möchten aber diesem Befund keine große Bedeutung beilegen, da sie in späteren Versuchen stets negative Resultate hatten und da überdies Leiner und v. Wiesner entsprechend unseren

Untersuchungen am Menschen die Speicheldrüsen (Parotis und Submaxillaris) stets virusfrei fanden.

Bis hierhin erzielte also die Verimpfung von Affenorganen im wesentlichen keine Resultate. Für die Frage der Pathogenese wichtiger sind die nachfolgenden positiven Experimente. Flexner und Lewis gingen von der Überlegung aus, daß die Heine-Medinsche Krankheit in ihrem epidemiologischen Verhalten in vielen Punkten der Meningitis epidemica sehr ähnelt. Da sie nun in früheren Versuchen schon nachgewiesen hatten, daß bei intracerebral geimpften Affen der Meningokokkus in den Nasenrachenraum ausgeschieden wird und umgekehrt nach Infektion vom Nasenrachenraum aus das Virus nach den Meningen wandert, legten sie sich die Frage vor, ob auch bei der Poliomyelitis die Nasenrachenschleimhaut in ähnlicher Weise als Eintritts- und Ausscheidungsstelle des Virus in Frage kommt. Sie konnten in der Tat nachweisen, daß bei intracerebral geimpften Affen das Virus in der Nasenpharynxschleimhaut erscheint, indem Berkefeld-Filtrate der Schleimhautaufschwemmungen auf Affen intracerebral verimpft prompt zu Lähmungen führten. Lediglich der Blutgehalt der Schleimhaut kann wohl in der Tat nicht den Infektionserfolg erklären, da das Blut (vgl. die obigen Feststellungen) entweder virusfrei oder nur sehr schwach infiziert gefunden ist. Auch Leiner und v. Wiesner bestätigten die Resultate der amerikanischen Forscher, ebenso Osgood und Lukas, die selbst noch 6 Monate nach der intracerebralen Impfung das Virus in der Nasenrachenschleimhaut fanden. So sehr der Virusnachweis in der Nasenrachenschleimhaut gerade wegen der bestechenden Analogie mit der Meningitis epidemica zur Annahme verleitet, daß auf dieser Schleimhaut der Poliomyelitiserreger ausgeschieden wird, muß doch beachtet werden, daß bisher völlig der Nachweis fehlt, daß auch wirklich im Sekret das Virus erscheint. Flexner und Lewis fanden entsprechend meiner obigen Untersuchung am Menschen den Nasenschleim beim Affen frei von Virus.

Von besonderer Bedeutung sind weiter die Versuche, die sich auf den Nachweis der Beziehungen des Virus zu den Drüsen erstrecken. Ich verweise hier auf einen zuerst von Joseph und mir erhobenen Befund:

Affe Nr. 38 war am 2. III. 1910 intracerebral mit Pm-Virus geimpft worden. Am 10. III. traurig, außerdem starker Durchfall. 11. III. Allgemeinbefinden ebenso. Geringe Parese aller 4 Extremitäten. 12. III. völlige Lähmung, † mittags. — Die Autopsie ergibt im Rückenmark den typischen histologischen Befund. Auffallend war nun eine starke Schwellung der Mesenterialdrüsen, die bis gut bohnengroß erschienen, ferner starke Rötung der Darmschlingen sowie Schwellung der Follikel im Dünndarm und Schwellung der Peyerschen Plaques. Die bei bakteriologischer Prüfung sich als bakterienfrei erweisenden Mesenterialdrüsen werden in 50proz. Glycerin eingelegt und am 22. III. aus einer Emulsion dieser Drüsen der Affe Nr. 42 intracerebral geimpft. Gesund bis zum 1. IV. Am 2. IV. plötzlich schwere Paralyse der hinteren Extremitäten und Parese der vorderen Extremitäten, die im Laufe des Nachmittags noch zunehmen. Abends besteht völlige Paraplegie aller Extremitäten. Am 3. IV. † gefunden. Histologisch sehr typische und intensive Veränderungen.

Untersuchungen von Leiner und v. Wiesner bilden eine Ergänzung und Bestätigung dieser Feststellungen. Bei intracerebral geimpften und sämtlich in den ersten Krankheitstagen getöteten Affen fanden sie die Hals- und Submaxillardrüsen, die Mesenterialdrüsen und die prävertebralen Lymphdrüsen virushaltig, die Inguinaldrüsen dagegen frei vom Erreger. Soweit also diese Untersuchungen allgemeinere Schlüsse zulassen, scheint es, daß nach intracerebraler Infektion das Virus beim Affen in die dem Rückenmark näher gelegenen Drüsen leicht übergeht.

Übereinstimmend lehren alle diese Feststellungen, daß sowohl beim Menschen wie beim Affen das Virus durch elektive Beziehungen zum Zentralnervensystem ausgezeichnet ist. Weiterhin fällt seine besondere Beziehung zum Lymphapparat auf, da es in verschiedenen Drüsen sich gern ansiedelt und anscheinend auch vermehrt, alle anderen Organe dagegen auffallend verschont, nur mit Ausnahme solcher, die, wie die Nasen- und Rachenschleimhaut, reich an lymphoidem Gewebe sind.

Infektionswege des Virus. Die sicherste Infektionsmethode zur Erzeugung der Poliomyelitis ist zweifellos die intracerebrale Injektion. Es ist das auch durchaus verständlich wegen der elektiven Beziehungen des Virus zum Nervensystem. Nach intracerebraler Impfung zeigen sich nun gewisse, von Leiner und v. Wiesner zuerst beobachtete Gesetzmäßigkeiten im Auftreten der Lähmungen, die wir bestätigen können. Nach links ausgeführter intracerebraler Impfung beginnen die Lähmungen auffallend häufig rechts, und ebenso umgekehrt. Einer stark scheitelwärts ausgeführten Impfung entspricht in der Regel Beginn der Lähmungen in den unteren Extremitäten. Wenn diese Beobachtungen sich weiterhin bestätigen, so müssen wir wohl zu ihrer Deutung die Vorstellung zu Hilfe nehmen, daß der Erreger dem ganzen Neuron entlang sich ausbreitet, jedenfalls in dieser Richtung besonders rasch seine Verbreitung findet. Vermutlich erfolgt seine Ausbreitung in den das Neuron begleitenden Lymphwegen, bei denen wir allerdings dann eine leidlich isolierte Leitung voraussetzen müßten. In dieser Richtung sind indes noch zahlreiche intracerebrale Infektionsversuche mit absichtlicher reichlicher Variation der Einführungsbedingungen nötig.

Für eine derartige Fortpflanzung des Virus längs der Nervenbahn sprechen auch in sehr eindeutiger Weise die Erfahrungen mit direkter Nervenimpfung, in denen übereinstimmend festgestellt wurde, daß die Lähmungen entsprechend dem geimpften Nerven beginnen, daß also das Virus im Nerven zentripetalwärts wandert und vermutlich auf dem perineuralen Lymphwege das Rückenmark erreicht.

Erfolglos waren alle Infektionsversuche von der Haut aus; vom Unterhautbindegewebe aus (subkutane Injektion) gelingt die Infektion, wenn auch selten. Erfolgreich, wenn auch unzuverlässig ist die intraperitoneale Einführung des Virus. Zuverlässiger ist schon die direkte Drüsenimpfung, sowie die Einimpfung in die vordere Augenkammer. Auch von der Blutbahn aus gelingt die Infektion,

wenn auch nicht häufig. Die Möglichkeit einer erfolgreichen intravenösen Infektion spricht durchaus nicht gegen die vorhin gemachte Annahme, daß das Virus auf dem Nervenwege das Zentralnervensystem erreicht. Wir brauchen uns nur der Erfahrungen beim Tetanus zu erinnern, wo sehr prompt die intravenöse Vergiftung gelingt, das Gift aber nicht auf dem Blutwege ins Rückenmark gelangt, sondern aus dem Blut mit den peripheren Endigungen der motorischen Nerven aufgesaugt wird.

Zur Frage der Eingangspforte des Virus geben Infektionsversuche von der Nasenschleimhaut, von der Lunge und vom Magendarmkanal aus gewisse Anhaltspunkte. Um diese Untersuchungen haben sich besonders Leiner und v. Wiesner verdient gemacht, nach denen es von den genannten drei Stellen aus gelingt, den Affen erfolgreich zu infizieren; von der Nasenschleimhaut und dem Magendarmkanal aus allerdings anscheinend nicht ganz leicht, es scheinen erst gewisse Läsionen der betreffenden Schleimhäute nötig zu sein, damit das Virus eindringen kann. Gelegentlich dieser Versuche machten Leiner und v. Wiesner die für die Pathogenese der Erkrankung wichtige Feststellung, daß bei erfolgreichen Infektionen vom Magendarmkanal aus die Lähmungen in der Regel in der unteren Körperhälfte begannen, dagegen bei Infektion vom Respirationstraktus aus in der oberen Körperhälfte. Nach der Infektion in der Nasenschleimhaut wurde das Virus in den Bulbi olfactorii nachgewiesen. Es folgt also wiederum dem Nerven.

Anhangsweise sei noch erwähnt, daß bisher noch von keinem Untersucher eine Spontaninfektion der Affen untereinander beobachtet wurde, auch nicht, wenn ad hoc gesunde Affen für lange Zeit in Kontakt mit erfolgreich infizierten Tieren gebracht wurden. Es ist das entweder so zu erklären, daß die Affen auf natürlichem Wege nicht infizierbar sind oder daß sie das Virus nicht ausscheiden. Letzteres scheint mir wahrscheinlicher, da, obwohl wir unter sehr ungünstigen äußeren Bedingungen, d. h. in sehr engem Konnex mit den Affen arbeiten mußten, es bei unseren Versuchen niemals zu einer Übertragung des Virus auf die mit den Affen beschäftigten Personen oder deren Angehörige kam.

Schlußfolgerungen für die Pathogenese. Wenn die experimentellen Untersuchungen auch keine wesentlich neuen Gesichtspunkte gebracht haben, so stützen sie doch manche auf Grund klinischer oder pathologisch-anatomischer Untersuchungen gemachte Annahme sehr wirksam.

Die klinische Erforschung weist z. B. auf Mund- und Rachenschleimhaut, auf die tiefen Respirationswege und auf den Magendarmkanal als Eingangspforte des Virus hin, wobei in den einzelnen Epidemien anscheinend bald diese, bald jene Eingangspforte mehr bevorzugt wird. Diese Auschauung wird durch die Affenexperimente bekräftigt, in denen gezeigt worden ist, daß von allen diesen Eingangspforten aus die Affen künstlich infiziert werden können. Da die Untersuchungen nun weiter

gelehrt haben, daß das Virus der Heine-Medinschen Krankheit durch eine besondere Affinität zum Lymphapparat ausgezeichnet ist, so erscheint es in der Tat als eine gut gestützte Annahme, wenn man die mit lymphatischen Apparaten gut ausgestattete Rachen- oder Darmschleimhaut als die vornehmlichste Eingangspforte des Virus betrachtet. Welche von beiden Eintrittsstellen die bevorzugte ist, ist schwer zu sagen. Nach den klinischen Initialsymptomen wechseln hier die verschiedenen Epidemien sehr.

Von der Eingangspforte aus vermag der Erreger, wie das Experiment lehrt, auf dem Nervenwege das Zentralnervensystem zu erreichen. Dieser Weg scheint sogar die Regel zu sein, da der Beginn der Lähmungen auf gesetzmäßige Beziehungen zur Impfstelle hinweist; das Virus wählt stets den kürzesten Weg zum Zentralnervensystem. Gegen diese Lehre der neurogenen Entstehung der Erkrankung spricht auch nicht das Gelingen der intravenösen Infektion (siehe oben); das weiter zugunsten der hämatogenen Entstehung der zentralen Läsionen geltend gemachte Argument, das auf die besondere Beteiligung der Gefäße hinweist, ist ebenfalls nicht stichhaltig, da es nicht die Arterien und Capillaren sind, die besonders befallen sind, sondern die Venen. Vermutlich also gelangt das Virus der Heine-Medinschen Krankheit auf den die peripheren Nerven umscheidenden und auf den in den Nerveninterstitien selbst vorhandenen Lymphbahnen in zentripetaler Wanderung zum Zentralnervensystem, wo es zunächst auf die Meningen übergreift und gleichzeitig auf dem Nervenwege weiter in die nervöse Substanz selbst gelangt.

Das histologische Bild der Poliomyelitis weist auf eine innerhalb des Zentralnervensystems in kontinuierlicher Weise erfolgende Verbreitung des Krankheitsprozesses hin. Diese Beobachtung spricht für die besondere Bedeutung der Lymphbahnen und die scheinbar besondere Beteiligung der Gefäße wird uns verständlich, wenn wir uns der Tatsache erinnern, daß dieselbe im Zentralnervensystem von Lymphbahnen umscheidet sind. Die schon wiederholt betonte besondere Affinität des Virus zum Lymphapparat erklärt weiter vielleicht zum Teil die besondere Bevorzugung der grauen Substanz, besonders der Vorderhörner, da sie sehr reich an Gefäßen und damit an Lymphe sind. Aus diesem Grunde sind vermutlich beim Affen trotz der intracerebralen Impfung die Symptome in der Mehrzahl der Fälle spinaler Natur; denn im Gehirn sind nicht die engen lokalen Beziehungen zwischen motorischen Ganglienzellen und Gefäßen bzw. Lymphbahnen so gegeben, wie in den Vorderhörnern des Rückenmarks, wo sie sich in enger Nachbarschaft mit den dichten Blut- und Lymphgefäßschlingen finden. Es erfolgt also die Verbreitung des Virus innerhalb des Zentralnervensystems vom Ort des ersten Eindringens aus in kontinuierlicher Weise auf dem Lymphweg, und zwar sowohl auf den die Gefäße umscheidenden als auf den in der Nervensubstanz verlaufenden Lymphbahnen. Zu üppigerer Entwicklung des Virus kommt

es hauptsächlich in den an Lymphe besonders reichen Gebieten des Zentralnervensystems.

Damit ist schon gesagt, daß der ganze Krankheitsprozeß zum Teil ein interstitieller ist. Auch das histologische Bild spricht dafür, daß die Ganglienzellenalterationen teilweise sekundär zustande kommen, vermutlich infolge der durch die Gefäßalteration bedingten Ernährungsstörungen (wie Ödem usw.). Wo Ganglienzellenalterationen vorhanden sind, fehlen interstitielle Prozesse eigentlich niemals, und umgekehrt findet man gar nicht selten gut erhaltene Ganglienzellen bei schon recht beträchtlichen interstitiellen Veränderungen. Auch das spricht dafür, daß die letzteren sehr oft den ersteren vorausgehen; anderseits sprechen die besonders in den sehr akuten Fällen vorkommenden Neuronophagien dafür, daß auch ein primärer Angriff auf die Ganglienzellen vorkommt.

Im allgemeinen kommen wir jedenfalls zu der Schlußfolgerung, daß der Prozeß zum großen Teil eine primär interstitielle Affektion ist. Daneben kommt aber auch ein primäres Ergriffenwerden der Ganglienzellen vor, das jedoch in der Mehrzahl der Fälle gegen die interstitiellen Prozesse zurücktritt.

Insgesamt können wir uns also somit etwa folgende Vorstellung von der Pathogenese und Pathologie der Poliomyelitis machen:

Das Virus der Heine-Medinschen Krankheit dringt von den lymphatischen Aufnahmeapparaten des Rachens oder des Darmkanals oder von beiden aus — es wechselt das etwas in den verschiedenen Epidemien — in den Organismus ein. Von hier aus wandert es längs den in den Interstitien und in den Scheiden der peripheren Nerven vorhandenen Lymphbahnen dem Rückenmark zu. Hier angekommen, erzeugt es eine leichte infiltrative Entzündung der Pia von lymphocytärem Typus und dringt weiter längs des Nerven in die eigentliche nervöse Substanz ein, wo es sich kontinuierlich besonders in den Lymphscheiden der größeren Venen, aber auch in den im nervösen Gewebe selbst gelegenen Lymphbahnen weiter verbreitet. Dank seinen elektiven Beziehungen zum Lymphapparat kommt es besonders da zu üppiger Entwicklung, wo, wie in den grauen Vorderhörnern des Rückenmarks, ein besonderer Gefäß- und damit Lymphreichtum, sowie ein sehr lockeres Gefüge des Gewebes besteht. Das Virus erzeugt hier eine infiltrative Entzündung von lymphocytärem Typus, die einmal sekundär, sei es durch Ernährungsstörungen, sei es durch direktes Übergreifen des Infiltrationsprozesses, zur Ganglienzellendegeneration und schließlich zum Ganglienzellenschwund führt. In anderen Fällen, besonders solchen von sehr schwerer Infektion, werden auch primär die Ganglienzellen befallen —

ein Vorgang, an den sich mit Regelmäßigkeit eine Vernichtung derselben durch hauptsächlich lymphocytäre Freßzellen anschließt.

Gänzlich ungelöst bleibt aber trotz dieser Beantwortung die Frage, wie sich der Mensch infiziert, auch dann, wenn wir mit Wickman überzeugt sind, daß die Übertragung fast ausschließlich von Mensch zu Mensch stattfindet, wobei neben dem Kranken vor allem gesunde Viruszwischenträger die Infektion vermitteln. Die pathogenetischen Untersuchungen sprechen für Mund und Rachen und die oberen Respirationswege, sowie den Magendarmkanal als Eingangspforte des Virus. Im Experiment ist gezeigt worden, daß das Virus speziell in der Nasenrachenschleimhaut sich sehr lange halten kann. Es wäre also denkbar, daß durch eine Art Tröpfcheninfektion beim Sprechen und Husten die Infektion zustande kommt, vorläufig fehlt aber noch der wichtigste Nachweis, daß das Virus auch im Sekret erscheint. Wie also die Ansteckung zustande kommt, kann heute noch nicht genau gesagt werden.

Noch dunkler ist uns — um noch eine epidemiologische Frage anzuschließen — die Frage, wie es zu verstehen ist, daß eine sicher schon seit 100 Jahren bei uns heimische Krankheit erst seit wenigen Jahren anfängt, in Form größerer Seuchenausbrüche aufzutreten. Eine beliebte Erklärung hierfür ist die Annahme einer besonderen Virulenzsteigerung des Virus. Man glaubt hierfür sogar einen besonderen Anhaltspunkt in klinischen Beobachtungen zu haben, da sowohl die Todesfälle bei den Kindern, als die Erkrankungsfälle bei den Erwachsenen häufiger geworden seien, als in den Fällen von sogenannter sporadischer Lähmung. Man übersieht aber dabei, daß man ohne die Kenntnis der Medin-Wickmanschen Untersuchungen die Poliomyelitistodesfälle der Kinder und die Erkrankungen der Erwachsenen früher anders benannte. Wir haben hier also noch ein vollkommenes Rätsel vor uns, für dessen Aufklärung es uns vorläufig selbst noch an einer nur halbwegs erfolgversprechenden Arbeitshypothese fehlt.

Immunität und Antikörper.

Da wir es erst seit relativ kurzer Zeit mit epidemischem Auftreten der Heine-Medinschen Krankheit zu tun haben, können wir auf Grund epidemiologisch-klinischer Beobachtungen auch nicht mit Sicherheit entscheiden, daß das einmalige Überstehen der Poliomyelitis Immunität zurückläßt. Immerhin sprechen einige dahingehende Beobachtungen dafür, und da sich die Existenz einer solchen Immunität sehr eindeutig beim Affen beweisen läßt, der auch im übrigen gegenüber dem Pm-Virus sich fast genau so wie der Mensch verhält, ist es sehr wahrscheinlich, daß auch beim Menschen nach Überstehen der Heine-Medinschen Krankheit Immunität gegen die gleiche Erkrankung für mehr oder weniger lange Zeit zurückbleibt.

Reinfektionsversuche am Affen. Die Tatsache, daß ein Affe, der mit oder ohne zurückbleibende Lähmungen die akute Infektion überstanden hat, gegen weitere Infektionen immun ist, ist von einer ganzen Anzahl Autoren gezeigt worden. Wir selbst besitzen 6 in dieser Richtung gehende Versuche, die sich auf im ganzen 6 Kontrollaffen und 9 immune Affen erstrecken. Im folgenden ein aus diesen Versuchsreihen herausgegriffenes Experiment:

Am 7. II. 1910 werden mit 0,35 ccm des Virus Nr. 12 intracerebral folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 29 (Macacus rhesus).
8. II. bis 14. II. gesund.
15. II. gelähmt.
22. II. gestorben. Typischer histologischer Befund.

b) Affe Nr. 9 (Mangabe) hatte bereits eine am 4. XII. 1909 erlittene subcutane und eine am 6. I. 1910 erlittene intracerebrale Infektion überstanden. Zeitraum zwischen letzter Infektion und Infektion vom 7. II. 1910 32 Tage.

Folgen der Infektion vom 7. II. 1910: Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 10 (Mangabe) hatte eine am 4. XII. 1909 erlittene intraneurale und am 6. I. 1910 erlittene intracerebrale Infektion überstanden. Zeitraum zwischen letzter Infektion und Infektion vom 7. II. 32 Tage.

Folgen der Infektion vom 7. II. 1910: Bleibt dauernd gesund.

d) Affe Nr. 6 (Macacus rhesus) hatte eine am 28. XII. 1909 von schwacher Lähmung gefolgte Infektion überstanden. Zeitraum zwischen erster Infektion und Reinfektion vom 7. II. 41 Tage.

Folgen der Infektion vom 7. II. 1910: Bleibt dauernd gesund.

Leiner und v. Wiesner, die besonders ausgedehnte Reinfektionsversuche vorgenommen haben, ermittelten, daß die Immunität bereits am 2. Tage nach Ausbruch der Lähmungen bestehen kann und mindestens 99 Tage andauert. Die Grenze der Immunitätsdauer war aber damit noch nicht erreicht. Die nachher zu erwähnenden Antikörper-Erfahrungen sprechen dafür, daß die Immunität viel länger dauert. Es unterliegt also keinem Zweifel, daß das Überstehen einer von Lähmungen gefolgten Infektion beträchtliche Immunität gegen Reinfektion zurückläßt.

Auf Grund einiger Beobachtungen hatten wir den Eindruck, daß diese Immunität auch eintreten kann, wenn die Erstinfektion keine Lähmungen zur Folge hatte. Wir überzeugten uns allerdings, daß diese Immunität nicht so regelmäßig eintritt und auch anscheinend nicht so beträchtlich ist, wie in den anderen Fällen. Daß aber im Prinzip diese Beobachtung richtig war, ist durch eine ganze Anzahl von Untersuchern bestätigt worden, die systematische und erfolgreiche Immunisierungsversuche mit Hilfe von Verfahren anstellten, die beim Affen keine Lähmungen erzeugen. Da gerade diese systematischen Immunisierungsversuche Hoffnungen wegen der Frage einer wirksamen Schutzimpfung gegen die Kinderlähmung erwecken, will ich im folgenden etwas genauer darauf eingehen, wenn sie auch vorläufig nur Anfänge darstellen und höchstens eine Grundlage für eine spätere und systematischere Fortsetzung der Immunisierungsarbeiten bilden.

Verschiedene Methoden der Immunisierung des Affen. Landsteiner und Levaditi erprobten ein Verfahren, das der Pasteurschen Hundswutschutzimpfung nachgebildet ist. Mit verschieden lange Zeit hindurch getrocknetem Gehirn-Rückenmark poliomyelitischer Affen behandelten sie subcutan die Versuchstiere vor. Sie stellten in der Tat fest, daß auf diese Weise beträchtliche Immunität erzeugt werden kann. Aussicht auf praktische Verwertung hat das Verfahren aber deshalb nicht, weil die Immunisierungsmethode nicht unbedenklich ist. Die Trocknung des Virus unter den von Landsteiner und Levaditi gewählten Bedingungen hebt ja, wie wir oben sahen, die Virulenz des Virus nicht auf, und tatsächlich sahen auch die genannten Autoren einige ihrer Affen während der immunisierenden Vorbehandlung erkranken.

Flexner und Lewis lehnten sich ebenfalls an Erfahrungen bei der Hundswutschutzimpfung an, indem sie nicht abgeschwächtes Virus zu Immunisierungszwecken verwandten und systematisch mit kleinen Dosen subcutan injizierter Gehirn-Rückenmarks-Emulsion beginnend, allmählich zu größeren Dosen übergingen. Sie erzeugten auf diesem Wege zwar beträchtliche Immunität, die Methode erwies sich aber ebenfalls als durchaus nicht ungefährlich.

Meine eigenen, im Verein mit Joseph verwirklichten Immunisierungsversuche gingen von praktischen Gesichtspunkten aus und wir richteten unser Augenmerk daher lediglich auf die Frage, ob es auch mit einem sicher unschädlichen Virus möglich ist, mit Erfolg zu immunisieren. Als Kriterium benutzten wir dabei die intracerebrale Verimpfung auf den Affen. Wir studierten in dieser Richtung vor allem das durch höhere Temperaturen veränderte Virus. Wie wir schon oben erwähnten, erwies sich bei intracerebraler Injektion je $^1/_2$ Stunde lang auf 55° und auf 50° erwärmtes Virus für Affen unschädlich, auf 45° erwärmtes etwas abgeschwächt. Ich will hinzufügen, daß das 45°-, 50°- und 55°-Virus bei subcutaner Einspritzung sich völlig unschädlich erwiesen hat. Wir prüften nun auf die verschiedenste Weise mit derartig auf thermischem Wege verändertem Virus vorbehandelte Affen auf ihre Immunität.

Versuch 1. Am 15. III. 1910 werden intracerebral infiziert mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 41 (Macacus rhesus).

Gelähmt am 26. III. Erholt sich von der Lähmung.

b) Affe Nr. 32 (Macacus rhesus) hat am 7. II. 1910 eine von allmählich zurückgehender Lähmung gefolgte intracerebrale Infektion mit 45°-Virus erlitten. Nach der Infektion vom 15. III keinerlei Störungen (2 Monate beobachtet).

c) Affe Nr. 34 (Macacus rhesus) war am 7. II. und 9. II. mit 2 ccm 45°-Virus subcutan behandelt worden.

Folgen der Infektion vom 15. III.: Keine Lähmungen, stirbt aber bereits am 22. III. an einer Sekundärinfektion. Irgendwelche poliomyelitische Veränderungen konnten beim Affen nicht gefunden werden.

Versuch 2. Am 31. V. 1910 werden mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 die nachfolgenden Affen intracerebral geimpft:

a) Kontrollaffe Nr. 58 (Macacus rhesus).

31. V. bis 10. VI. keinerlei Störungen.
11. VI. gelähmt.
13. VI. Histologischer Befund typisch.

b) Affe Nr. 51 (Macacus rhesus) hat am 25. IV. 1910 eine erfolglose intracerebrale Infektion mit 50°-Virus erlitten.

Folgen der Infektion vom 31. V.: Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 52 (Macacus rhesus) wurde am 25. IV. 1910 subcutan behandelt mit 50°-Virus ohne Infektionserfolg.

Folgen der Infektion vom 31. V.: Bleibt dauernd gesund.

Zwei weitere subcutan ohne Infektionserfolg mit 50°-Virus behandelte Affen Nr. 53 (25. IV., 27. IV. und 29. IV. 3 ccm 50°-Virus subcutan) und Affe 54 (25. IV. bis 30. IV. täglich 3 ccm subcutan) waren leider vor der Immunitätsprüfung an Lungentuberkulose verendet.

Versuch 8. Am 2. III. 1910 werden mit 0,6 ccm des Virus Nr. 12 intracerebral folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 37 (Macacus rhesus).
9. III. völlig gelähmt.
Allmählich erholt.

b) Affe Nr. 27 (Mangabe) war am 25. I. und 29. I. mit 5 ccm 55°-Virus subcutan ohne Erfolg infiziert.

Folgen der Infektion vom 2. III. 1910.
11. III. traurig.
13. III. cerebrale Symptome.
14. III. † an cerebraler Lähmung.

Zwei weitere Affen, die mit 55°-Virus vorbehandelt waren, waren leider vor der Immunitätsprüfung an anderweitigen Infektionen verendet: Affe 28 war am 25. I. und 29. I. mit je 5 ccm 55°-Virus ohne Infektionserfolg subcutan und Affe 26 am 25. I. mit 0,5 ccm 55°-Virus ohne Infektionserfolg intracerebral infiziert worden.

Nach den vorstehenden, selbstverständlich noch der Ergänzung bedürftigen Versuchen scheint das 55°-Virus zwar völlig unschädlich zu sein, aber auch keine genügende Immunisierungskraft mehr zu besitzen. Dem entsprechen auch Erfahrungen von Landsteiner und Levaditi. Affen, die mehrmalig mit $^1/_2$ Stunde auf 55° erwärmtem Virus subcutan behandelt waren, erlagen einer 9 Tage nach der letzten Immunisierungsinjektion ausgeführten, anscheinend aber recht schweren Infektion.

Das auf 45° $^1/_2$ Stunde lang erwärmte Virus erzeugt dagegen deutlich nachweisbare Immunität, genügt aber nicht ganz den oben formulierten Anforderungen bezüglich der Unschädlichkeit.

Das 50°-Virus scheint nach unseren Versuchen sowohl den Ansprüchen der Unschädlichkeit als der Wirksamkeit noch am besten zu entsprechen.

Es erscheint danach aussichtsvoll, künftige systematische Immunisierungsversuche mit einem derartigen, durch Erwärmen auf 50° abgeschwächten, vielleicht abgetöteten Virus vorzunehmen.

Durch Abschwächung bzw. Abtötung des Virus auf chemischem Wege (Karbolsäure) versuchte Kraus zum Ziel zu kommen. Nach seinen Erfahrungen vernichtet 1—1$^1/_2$ Proz. Karbolsäure nach 6tägigem Kontakt mit einer gut homogenen, papier-filtrierten Gehirn-Rückenmarks-Emulsion das Virus sicher. Eine einmalige Vorbehandlung des Affen mit 10 ccm dieses Karbolsäurevirus schützte gegen Reinfektionen, die

14 Tage bzw. 2 Monate nach der immunisierenden Vorbehandlung ausgeführt wurden.

Alle Versuche, analog der Lyssa, nach erfolgter virulenter Infektion, also während des Inkubationsstadiums, noch eine erfolgreiche Immunisierung zu verwirklichen, schlugen fehl.

Spezifische Antikörper. Der Nachweis spezifischer Antikörper bei der Poliomyelitis gelingt mit folgender Methode: Man mischt im Reagensglas gleiche Teile einer gut homogenen papier-filtrierten virushaltigen Gehirn-Rückenmarks-Emulsion mit gleichen Teilen des Serums eines Affen, der eine von Lähmungen gefolgte Infektion überstanden hat. Die Mischung läßt man während 24 Stunden in Kontakt bei Zimmertemperatur stehen und injiziert sie einem normalen Affen intracerebral. Ein daneben ausgeführter Kontrollversuch mit der Mischung der gleichen Virus-Emulsion und dem Serum eines normalen Affen zeigt dann den Antikörpergehalt des erstgenannten Serums. Ich zitiere aus unseren entsprechenden Versuchen den nachfolgenden:

Am 7. II. 1910 werden mit einer Mischung von Serum und Virus 12-Emulsion (insgesamt 0,7 ccm) folgende Affen intracerebral infiziert.

a) Kontrollaffe Nr. 29 (Macacus rhesus), Mischung mit dem Serum eines normalen Affen.

8. II. bis 14. II. gesund.
15. II. gelähmt; unter fortschreitenden Lähmungen
† am 22. II. Histologischer Befund typisch.

b) Affe Nr. 30 (Macacus rhesus). Dem Virus war noch zugemischt das am 5. II. 1910 abgenommene Serum des Affen Nr. 6, der bereits wiederholt gegen Reinfektion sich immun erwiesen hatte.

Folgen der Infektion vom 7. II.: Affe 30 bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 31 (Macacus rhesus). Dem Virus war zugemischt eine zu gleichen Teilen erfolgte Mischung der Sera der Affen Nr. 9 und 10, ebenfalls gewonnen am 5. II. 1910. Affe 9 und 10 hatten ebenfalls ihre Immunität gegenüber Reinfektion bewiesen.

Folgen der Infektion vom 7. II.: Affe 31 bleibt dauernd gesund.

Da auch Landsteiner und Levaditi, Leiner und v. Wiesner, Flexner und Lewis das gleiche mit Anwendung ungefähr derselben Methode bewiesen haben, kann an der Tatsache einer spezifisch infektionsfeindlichen Wirkung des Blutserums solcher Affen, die die Poliomyelitisinfektion überstanden haben, nicht gezweifelt werden. Es ist wahrscheinlich, daß wir die nachgewiesenen Antikörper als die Ursache der Immunität betrachten dürfen; denn aus den oben zitierten Untersuchungen geht hervor, daß die Affen, die sich gegen Reinfektion immun erwiesen haben oder später erwiesen, wirksame Sera besaßen, während das Serum normaler Affen, oder, wie in anderen Versuchen gezeigt wurde, das der erfolglos zu Immunisierungszwecken behandelten Affen sich dem Virus gegenüber unwirksam erwies.

Das Serum natürlich immuner Tiere (Pferde, Kaninchen, Hühner) erwies sich unwirksam gegen das Pm-Virus; höchstens das Serum der Schafe ist nach den Untersuchungen von Flexner und Lewis etwas wirksam.

Serodiagnostik. Es ist bekannt, welche Bedeutung die diagnostische Verwertung der Antikörper bei vielen Infektionskrankheiten bekommen hat. Die Frage einer gleichen oder ähnlichen Verwertung der Poliomyelitis-Antikörper habe ich in Gemeinschaft mit Professor Ed. Müller festzustellen versucht. Obwohl es sich nur um einzelne Stichproben handelt, dürften sie, glaube ich, die prinzipielle Geeignetheit solcher Versuche beweisen.

Zunächst wiesen wir nach, daß auch beim Menschen, der Poliomyelitis überstanden hat, analog dem Affen, spezifische Antikörper auftreten, eine Feststellung, die ebenso von Netter und Levaditi gemacht wurde. Wir zitieren den folgenden Versuch:

Am 13. VII. 1910 werden mit Virusserummischungen folgende Affen infiziert:

a) Kontrollaffe Nr. 102 (Macacus rhesus), Virus gemischt mit physiologischer Kochsalzlösung.

14. bis 24. VII. gesund.
26. VII. gelähmt.
26. VII. †.

b) Affe Nr. 63 (Macacus rhesus), Virus gemischt mit dem Serum der 8jährigen Patientin Elfride G., die im Alter von 2 Jahren spinale Kinderlähmung durchgemacht hat und noch die Residuen derselben in Form einer beträchtlichen Parese des rechten Beines mit Atrophie, Spitzfußstellung usw. aufweist.

Erfolg der Infektion vom 13. VII.: Affe 63 bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 64 (Macacus rhesus), Virus in Mischung mit dem Serum des 5jährigen Patienten Heinrich P., der vor 10 Monaten eine akute Poliomyelitis mit völliger Lähmung der beiden unteren Extremitäten, die aber wieder vollkommen abheilte, überstanden hatte.

Erfolg der Infektion vom 13. VII.: Affe 64 bleibt dauernd gesund.

Diese, sowie noch andere von uns ausgeführte Versuche lehren, daß das Serum von Individuen, die die Heine-Medinsche Krankheit überstanden haben, spezifisch wirksame Antikörper besitzt, während das Serum normaler Menschen (wir benutzten das Serum von Neugeborenen gesunder Mütter) sich unwirksam erwies. Die Antikörper finden sich auch dann, wenn die ursprünglich vorhandene Lähmung vollkommen in Heilung übergegangen ist und sind mindestens noch 6 Jahre nach der akuten Erkrankung im Serum nachweisbar.

Der Versuch am Affen 63 lehrt außerdem, daß die sogenannte sporadische Kinderlähmung ätiologisch identisch ist mit der epidemisch auftretenden. Das gleiche fanden auch Netter und Levaditi, die gleichzeitig den Beweis erbrachten, daß das Virus der Epidemien verschiedener Gegenden vermutlich identisch ist; denn das von französischen, vor langen Jahren erkrankten Patienten gewonnene Serum enthielt Antikörper gegen in Österreich gewonnenes Virus. Netter und Levaditi fanden in einem Fall noch 11 Jahre nach der Erkrankung einen gewissen, allerdings geringen Antikörpergehalt des Blutserums. Wir selbst haben zu noch späterem Termin Antikörper nachgewiesen.

In Übereinstimmung mit Netter und Levaditi konnten wir weiter feststellen, daß in Fällen abortiver Poliomyelitis die

gleichen Antikörper sich bilden. Es bildet somit diese Beobachtung einen Schlußbeweis für die Richtigkeit der Wickmanschen Beobachtungen.

Die Tatsache, daß in Fällen abortiver Poliomyelitis die spezifischen Antikörper sich einstellen, ist von weittragender praktischer Bedeutung. In dem von uns untersuchten Fall z. B. unterstützte direkt der Ausfall des Versuches die klinisch nicht absolut sichere Diagnose. Für epidemiologische Forschungen ist der Wert solcher serum-diagnostischer Untersuchungen noch gar nicht abzusehen. Speziell wird man später versuchen müssen festzustellen, ob nicht auch die gesunde Umgebung poliomyelitiskranker Individuen eventuell solche Antikörper im Blutserum besitzt. Es ist nicht unmöglich, daß auf diesem Wege sehr wichtige Daten für die in vielen Punkten noch dunkle Epidemiologie der Heine-Medinschen Krankheit gewonnen werden. In anderen Fällen kann, wie wir uns bei einer Spezialuntersuchung überzeugten, auch der negative Ausfall einer solchen serum-diagnostischen Untersuchung von Bedeutung sein.

Weiter haben Müller und ich die alte Strümpellsche Annahme einer ätiologischen Identität gewisser Formen der cerebralen Kinderlähmung mit der poliomyelitischen Lähmung ebenfalls in einem bestimmten Fall bewiesen, indem das Serum eines 33 Jahre alten Patienten, der im ersten Lebensjahre von cerebraler Kinderlähmung befallen wurde, das Virus neutralisierte. Zugleich liefert diese Beobachtung einen Beitrag zur Haltbarkeit der Antikörper und eventuell zur Frage der Dauer der Immunität nach einmal überstandener Infektion.

In einigen Versuchen haben wir Fälle von Herpes zoster auf Antikörpergehalt untersucht, da von einigen Autoren diese Erkrankung in ätiologischen Zusammenhang mit der Kinderlähmung gebracht wird. Leider sind unsere Versuche in dieser Richtung noch sehr beschränkt, immerhin aber doch insofern bemerkenswert, weil wir in keinem Fall durch die Mischung von Herpes zoster-Serum mit Pm-Virus Infektion erzielten.

Wir sind überzeugt, daß sich noch für viele andere Fälle derartige serum-diagnostische Untersuchungen verwerten lassen, so z. B. zur Aufklärung der Ätiologie mancher dunkler Facialisparesen. Weiterhin wäre die serum-diagnostische Methode zur Entscheidung der viel diskutierten Frage heranzuziehen, ob die gelegentlich im Anschluß an Masern und Scharlach beobachteten Fälle von Kinderlähmung echte Heine-Medinsche Krankheit sind, also nur zufälliges Aufeinanderfolgen der genannten Infektionskrankheiten, oder ob auch andere ätiologische Momente hier in Betracht kommen. Zur Differentialdiagnose von Heine-Medinscher Krankheit und epidemischer Meningitis wird die serum-diagnostische Methode speziell für die Untersuchung abgelaufener Fälle ebenfalls zu verwerten sein.

Der Kliniker ist gewiß nicht um die Namhaftmachung noch zahlreicherer anderer, der Aufklärung bedürftiger Einzeluntersuchungen ver-

legen. Wir stehen ja erst im Beginne solcher Untersuchungen und die vorstehenden Ausführungen sollen lediglich dazu dienen, auf das prinzipiell Bedeutsame solcher Untersuchungen und auf ihre Technik aufmerksam zu machen.

Serumtherapie. Die Konstanz des Befundes und die prompte Wirksamkeit der gefundenen Antikörper eröffneten gewisse Aussichten für die Frage einer wirksamen Serumtherapie. Indes hatten die meisten Untersucher in dieser Richtung völlig negative Resultate (wiederum analog der Lyssa), nur Flexner und Lewis hatten bei Beachtung besonderer Bedingungen gewisse kurative Ergebnisse. Wenn sie Affen von der scarifizierten Rachenschleimhaut aus infizierten und nicht später als 24 Stunden nach der Infektion intraspinal Serum poliomyelitisimmuner Affen injizierten und dann diese Seruminjektionen noch wiederholt fortsetzten, so erreichten sie in manchen Versuchen Rettung der betreffenden Versuchstiere, zum mindesten eine beträchtliche Verlängerung des Inkubationsstadiums. Ob es durch weitere Steigerung des Antikörpergehaltes des Serums solcher Affen gelingen wird, serumtherapeutisch weiterzukommen, ist vorläufig noch nicht zu entscheiden. Es befindet sich also die Frage einer präventiven oder kurativen Serumtherapie der Heine-Medinschen Krankheit noch ganz im experimentellen Stadium.

Anhangsweise seien noch chemotherapeutische Versuche erwähnt, wie sie mit Trypanrot (Römer), Arsacetin, Arsenophenylglycin (Landsteiner und Levaditi) ohne Erfolg angestellt wurden. Flexner und Clark sahen eine gewisse Wirkung vom Urotropin, vorausgesetzt allerdings, daß sie es schon vor der Infektion anwandten und die Affen dauernd mit Urotropin weiter behandelten (Verlängerung des Inkubationsstadiums, schwächere Lähmungen im Vergleich zu den Kontrolltieren). Jedenfalls wird das Urotropin gut vertragen und geht in den Liquor cerebrospinalis über. Es scheint also eine gewisse therapeutische Beeinflussung der Poliomyelitis möglich zu sein.

Behandlung infizierter Affen mit Röntgenstrahlen und X-Strahlen war unwirksam (Landsteiner und Levaditi).

Sero-Vaccination. Der Besitz wirksamer Antikörper läßt endlich noch an die Möglichkeit einer unschädlichen und zugleich wirksamen Schutzimpfung durch Mischung von Virus und spezifisch wirksamem Serum denken (Sero-Vaccination). Ich kann vorläufig nur sagen, daß eine solche Sero-Vaccination möglich ist. Wenn auch andere Untersucher negative Resultate hatten, so fielen meine eigenen in dieser Richtung angestellten sämtlichen (im ganzen 4) Versuche durchaus im Sinne einer solchen Wirksamkeit der Sero-Vaccination aus. Ich zitiere den folgenden Versuch:

Versuch 1. Am 15. III. 1910 werden mit 0,6 ccm des Virus Nr. 11 intracerebral infiziert folgende Affen:

a) Kontrollaffe Nr. 41 (Macacus rhesus).
 16. bis 25. III. keinerlei Störungen.
 26. III. gelähmt.
 28. III. stärkere Lähmung, dann allmähliche Erholung.

b) Affe Nr. 30 (Macacus rhesus) hat am 7. II. 1910 eine symptomlos vertragene intracerebrale Injektion einer Mischung von Pm-Virus und spezifisch wirksamem Serum ohne Folgeerscheinungen vertragen.

Folgen der Infektion vom 15. III.: Bleibt dauernd gesund.

c) Affe Nr. 31 (Macacus rhesus) ebenso vorbehandelt wie Affe Nr. 30.

Folgen der Infektion vom 15. III.: Bleibt dauernd gesund.

Hygienische Bekämpfung. Mit einigen Worten sei noch der hygienischen Bekämpfung der Poliomyelitis gedacht, insoweit die experimentellen Studien hier Bereicherung unserer Kenntnisse gebracht haben. Isolierung und Desinfektion sind ja die hauptsächlichsten Methoden hygienischer Bekämpfung. Landsteiner und Levaditi haben gezeigt, daß eine Mischung von 1 Proz. Mentholöl das Virus vernichtet, ebenso ein Pulver, zusammengesetzt aus 0,2 g Menthol, 0,5 g Salol und 20 g Borsäure. Ebenso erwies sich wirksam 2 Proz. Kalium hypermanganicum und 6 Proz. (nach Flexner und Lewis sogar 1 Proz.) Perhydrol. Unwirksam war dagegen 2 Prom. Thymol. Da wir in der Besprechung über die Pathogenese der Erkrankung zu der Wahrscheinlichkeitsüberzeugung gekommen sind, daß das Pm-Virus, da es sich in der Rachenschleimhaut gern ansiedelt und lange hält, vermutlich auch hier ausgeschieden wird, werden wir eine sorgfältige Mundpflege, insbesondere bei den Kranken, aber auch bei ihrer Umgebung, und in Epidemiezeiten auch bei den Gesunden, in den Vordergrund stellen. Wir werden dabei auf die Mittel besonders hinweisen, die sich nach den eben zitierten Untersuchungen als wirksam gegen das Pm-Virus erwiesen haben, nur wird man sich vor einem Zuviel in solchen Rachendesinfektionsversuchen sehr hüten müssen, da durch sehr forcierte Methoden dem Pm-Virus eventuell erst künstlich Eingangspforten geschaffen werden. Weiter wird man die Entleerungen der Kranken zu desinfizieren haben. Die Tatsache der großen Haltbarkeit des Virus macht es zu einem Akt berechtigter Vorsicht, wenn wir auch die Wohnungsdesinfektion nicht vernachlässigen. Nach einem meiner Versuche erweist sich die übliche Formaldesinfektion gegenüber dem Pm-Virus voll wirksam.

Die übrigen hygienischen Maßnahmen, wie Erstrebung tunlichster Isolierung des Kranken sowohl als seiner direkten Umgebung, sowie weiter die behördlicherseits zu ergreifenden Maßnahmen, wie Anzeigepflicht, Verhinderung des Schulbesuches der erkrankten Kinder und ihrer Geschwister, eventuell Schulschluß, tunlichste Aufklärung der Bevölkerung sind bereits ohne die experimentellen Studien auf Grund klinischer und epidemiologischer Beobachtungen gefordert worden und dürfen in ihrer Bedeutung und Begründung wohl als bekannt vorausgesetzt werden.

II. Der chondrodystrophische Zwergwuchs (Mikromelie).

Von

F. Siegert-Köln.

(Mit 5 Tafeln.)

Literatur.

Apert, Bull. de la Soc. anat. de Paris 1895.
— Soc. méd. des hôpit. 26. Mai 1905.
— Nouv. iconogr. de la Salp. **14.** 1901.
— Bull. de la Soc. de Pédriatrie de Paris 1909. S. 35.
— La clin. inf. 1910. S. 267.
— Arch. des malad. de l'enf. 1910. S. 397.
d'Astros, zit. bei Pierre Marie. S. 23.
Bailly, zit. bei Porak, Bordeaux 1906. S. 116.
Baldwin, Med. News 1899. S. 138.
Bayon, Verhandl. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg. **36.** 1903.
— Zieglers Beitr. **36.** 1904. S. 119.
Berger, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. **15.** 1907. S. 13.
Bergrath, Diss. Bonn 1906.
Bode, Virchows Arch. **93.** 1883.
Boeck, Die med. Woche 1899. S. 288.
Boeckh, Arch. f. Gynäk. **43.** 1893.
Bonnet-Laborderie et Gorrisse, Journ. des sc. méd. de Lille 1906. S. 25.
Bosse, Arch. f. klin. Chir. **81.** 1906. S. 428.
Boullard and George, Boston Med. and Surg. Journ. **1.** 1908.
Boulenger, Journ. de Neurol. Bruxelles. **12.** 1907.
Breus und Kolisko, Die pathologischen Beckenformen. **1.** 1900.
Brocat et Debat-Ponsan, Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris. 19. März 1907.
Brudzinski, Arch. de méd. des enf. 1908. S. 543.
Bück, Belgique méd. 1900. S. 737.
Bullard and George, Boston Med. and Surg. Journ. **1.** 1908.
Cafferata, Arch des malad. de l'enf. 1910. S. 275.
Cantlie, The Policlinic. London 1902. **6.** Nr. 3.
Cathcart, Edinbourgh med.-chir. Soc. 15. Dez. 1909.
Cavazzini, La pediatria. 6. März 1907.
Cestan, Nouv. iconogr. de la Salp. **14.** 1901. Nr. 4.
Charcot et Richer, Les difformes et les maladies dans l'art. Paris 1899.
Charpentier, Arch. de Toxologie 1876. S. 45.
Chiari, zit. bei Breus und Kolisko.
Collmann, Virchows Arch. **166.** 1901.
Comby, Arch. de méd. des enf. 1902. S. 473.
— Ebenda. 1904. S. 541.
— Ebenda. 1907. S. 349.

Comby, Soc. méd. des hôpit. 1903.
— Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris 1905. Nr. 5.
— Traîté des malad. de l'enf. **1.** 1904.
Courtin, Gaz. hebdom. des sc. méd. de Bordeaux 1901. Nr. 4.
Cozzolino, Riv. di clin. pediatr. 1907. Nr. 2.
Cramer, Arch. f. Orthopäd., Mechanotherap. u. Unfallchir. **8.** 1910.
Crimail, Ann. de gynaec. 1889. S. 272.
Daniel, Ann. de gynaec. et d'obstétr. Jan. 1903.
Decroly, Policlinique. Bruxelles 1902. Nr. 2, und **15.** 1906. S. 164.
Depaul und Bailly, zit. bei Porak und P. Marie.
Dieterle, Virchows Arch. **184.** 1906.
Dufour, Nouv. iconogr. de la Salp. **20.** 1906. S. 113.
Durante, Rev. méd. de la Suisse romande. 20. Dez. 1902.
Eberth, Die fötale Rachitis und ihre Beziehungen zum Kretinismus. Leipzig 1878.
Eichholz, Brit. Med. Journ. **1.** 1910. S. 1229.
v. Eiselsberg, Krankheiten der Schilddrüse. Deutsche Chir. 1901.
Escherich, Sitzungsber. d. Ver. d. Ärzte Steiermarks 1901.
— Verhandl. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Päd. Wien, 14. Dez. 1905. Wiener med. Wochenschr. 1905.
Feldmann, Zieglers Beitr. **19.** 1896.
Fischer, Arch. f. Gynäk. **7.** 1875.
Frangenheim, Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. **17.** 1911.
v. Franqué, Sitzungsber. d. phys.-med. Gesellsch. zu Würzburg 1893. Nr. 5, 6.
Friedenheim, Diss. Straßburg 1894.
Fuchs, Arch. f. Kinderheilk. **42.** 1906.
Gache, Argentina med. 17. Okt. 1903.
Gordon Moir, Brit. Med. Journ. **2.** 1909. S. 516
Guinon et Lobligeois, Bull. de la Soc. de Péd. de Paris 1908. S. 199.
Hampson, Brit. Med. Journ. **2.** 1910. S. 1442.
Haverschmidt, Jahrb. f. Kinderheilk. **67.** 1908. S. 345.
Hecker, Klinik d. Geburtskrankh. **2.** 1862. S. 73.
Heimann, Arch. of Paed. 1905.
Hempstead, Cleveland Med. Journ. Nov. 1909.
Herrgott, Bull. de la Soc. d'obstétr., gynéc. et pédiatrie 1906.
Herrmann, Arch. of Paed. Jan. 1903.
— Ebenda. Juli 1905.
Hertoghe-Spiegelberg, Die Rolle der Schilddrüse bei Stillstand des Wachstums usw. München 1900.
Hochsinger, Verhandl. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. Wien 1910. **9.** S. 219.
Hoeß, Diss. Marburg 1876.
Horand, Bull. de la Soc. de chir. de Lyon 1905. S. 94.
Joachimsthal, Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 17, 18.
Johannessen, Zieglers Beitr. **23.** 1898. S. 117.
Joseph, Lancet. **169.** 1904. S. 117.
Kassowitz, Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Karlsbad 1902.
— Inf. Myx., Mongolismus und Mikromelie. Wien 1902.
Kaufmann, Untersuchungen über die sogenannte fötale Rachitis. Berlin 1892.
— Zieglers Beitr. **13.** 1893.
Kehrer, Arch. f. Gynäk. **5.** 1873.
Keyser, La méd. 1906.
Kirchberg, Inaug.-Diss. Marburg 1888.
— und Marchand, Zieglers Beitr. 1899. Nr. 5.
Lampe, Inaug.-Diss. Marburg 1895.
Langenbach, Virchows Arch. **189.** 1907.
Langer, Zeitschr. d. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. **17.** 1861.
Langhans, Virchows Arch. **149.** 1897.

Lepage, Rev. d'orthopéd. 1905. S. 109.
Levin et Bouchocourt, Rev. d'hyg. et de méd. inf. 1904. S. 517.
Lugeol, Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux 1892. S. 461.
Lunn, Brit. Med. Journ. **1.** 2. Febr. 1907.
Magewen, Brit. Med. Journ. **1.** 7. Dez. 1907.
Marchand, Über die Synostose des Schädelbeins bei sogenannter fötaler Rachitis. Verhandl. d. 58. Naturforsch.-Versamml. zu Straßburg 1885.
Marfan, Arch. des malad. de l'enf. **18.** 1908. S. 78.
P. Marie, Presse méd. 14. Juli 1900.
Masoin, Rev. neurol. 1901. S. 549.
Matsuoka, Zeitschr. f. Chir. **72.** 1904.
Meckel, zit. bei Sumita.
Meige, Nouv. iconogr. de la Salp. 1896 u. 1901.
Mery, Soc. méd. des hôpit. de Paris 1902.
— et Labbé, Ebenda. Juni 1902.
v. Mettenheimer, Jahrb. f. Kinderheilk. **61.** 1905. S. 658.
Meynier, Ref. in Monatsschr. f. Kinderheilk. 1903. S. 216.
Miller, Amer. Journ. of Med. Sc. Juli 1905.
Moro, Jahrb. f. Kinderheilk. **66.** 1907.
Morse, Arch. of Paed. August 1902.
Mouchet et Sequinot, Arch. des malad. de l'enf. 1900. S. 397.
Muggia, La Pediatria. April 1904.
Müller, Amer. Journ. of Med. Sc. Juli 1905.
— H., Würzburger med. Zeitschr. **1.** 1860.
Mya, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1909. S. 500.
Nathan, Amer. Journ. of Med. Sc. 1904.
Neumann, Diss. Halle 1881.
Nobécourt et Paisseau, Bull. de la Soc. de Pédiatrie de Paris 1909. Nr. 4.
Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten.
Papillon et Lemaire, Arch. des malad. de l'enf. **18.** 1908. S. 78.
Parrot, La syph., héréd. et la rachitis. Paris 1886, Troizier.
Parvin, Intern. Med. Magaz. Philadelphia 1892.
Paucot et Gaehlinger, Echo méd. du Nord, Lille 1908. S. 34.
Pelloquin, Thèse de Lyon 1902.
Pernet, Brit. Journ. of childr. dis. 1904. S. 7.
Poncet et Leriche, Ann. de méd. et de chir. inf. 1903. Nr. 21.
Porak, De l'achondroplasie. Clermont 1890.
— Nouv. Arch. d'obstétr. et de gynéc. 1890. S. 19 u. 133.
— L'obstétrique 1905. S. 249.
— et Durante, Nouv. iconogr. de la Salp. 1905.
Rankin and Mackay, Brit. Med. Journ. 30. Juni 1903.
— — Lunn, Cranke, Ebenda. 2. Febr. 1907.
Ronteau, Thèse de Paris 1905.
Roth, Diss. Erlangen 1894.
Salvetti, Zieglers Beitr. **16.** 1894.
Schidlowski, Diss. Berlin 1885.
Schmidt, A., Arch. f. Anthropol. **20.** 1892.
Scholz, L., Diss. Göttingen 1902.
Schrumpf, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 48.
Schwarzwaeller, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. **24.** 1892.
Schwendener, Diss. Basel 1899.
Simmonds, Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. **4.** 1901.
Smith, Marg., Diss. Zürich 1880.
Soemmering, zit. bei Kaufmann.
Spillmann, Thèse sur le Rachitisme. Nancy 1900.
Starr, zit. bei P. Marie.
Stilling, Virchows Arch. **115.** 1889.

Stoeltzner, Jahrb. f. Kinderheilk. 50. 1899.
Storp, Diss. Königsberg 1887.
Sumita, Jahrb. f. Kinderheilk. 73. 1911.
— Deutsche Zeitschr. f. Chir. 107. 1911.
Swoboda, Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 23.
Symington and Thompson, Proc. Roy Soc. of Edinb. 1891.
Thomson, Edinb. Med. Journ. 38. 1893.
Trillat, L'obstétrique 1908. S. 392.
Urtel, Diss. Halle 1873.
Vargas, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1902.
Variot. Soc. méd. des hôpit. de Paris 1903.
— Bull. de la Soc. de péd. de Paris. 19. Juli 1903.
Vilaire-Cabèche, Thèse de Paris. 19. Juli 1902.
Virchow, Gesammelte Abhandlungen. 1856. S. 969.
— Virchows Arch. 172. 1901.
Weinecke, zit. bei Sumita.
West and Piper, Arch. of Paed. Okt. 1903.
Weygandt, Sammlung zwangloser Abhandlungen. Halle 1904.
— Neurol. Zentralbl. 1904. Nr. 7, 8, 9.
Wiesermann, Arch. f. Entwicklungsmech. 26. 1908.
Winkler, Arch. f. Gynäk. 2. 1871.

Unter Mikromelie oder Kurzgliedrigkeit verstehen wir eine ausgesprochene pathologische Verkürzung der Extremitäten im Gegensatz zum Körper derart, daß eine Dezentralisation des normalen, je nach dem Alter des Menschen verschiedenen Mittelpunktes seiner Körperlänge eintritt, bedingt durch die Verkürzung der Beine.

Zur Mikromelie führen alle Prozesse, die das Längenwachstum des Körpers nicht oder fast nicht beeinträchtigen, dagegen in auffallendem Grade die Glieder, vor allem die Phokomelie, regelmäßig die Chondrodystrophie (Kaufmann), die Achondroplasie (Parrot) der Franzosen. Daß hochgradige Rachitis mit Fraktur aller Röhrenknochen (Taf. VIII, Abb. 2 und Taf. VII, Abb. 4, 5, 6) und erheblicher Dislokation der Fragmente gegeneinander, wie sie nicht ganz selten vorkommt, zu allgemeiner Mikromelie führen muß, ebenso die Osteogenesis imperfecta (Vrolik), wenn die Brüche in größter Nähe der Diaphysengrenzen das Längenwachstum hochgradig schädigen, liegt auf der Hand. Auch bei der unbehandelten Athyreosis congenita kommt es mit fortschreitendem Alter zur geringer Mikromelie.

Hier soll der Krankheitsprozeß abgehandelt werden, der mit angeborener hochgradiger Mikromelie einhergeht, als Folge fötaler Störung des knorpelig präformierten Skeletts: die Chondrodystrophie.

Der chondrodystrophische Zwergwuchs sollte allein als Mikromelie bezeichnet werden, wenn man nicht besser das Wort Mikromelie als Bezeichnung eines Krankheitsbildes ein für allemal fallen läßt.

Er ist seit alten Zeiten bekannt und durch eindeutige Darstellung festgelegt.

Mit Recht wurde von Cestan, P. Marie, Parrot, Pernet, Thomson darauf hingewiesen, daß wir im ägyptischen Gott Phtah, ebenso im

Gott Bes typische chondrodystrophische Zwerge vor uns haben, Charcot und Richer erkannten scharfsinnig in den Pygmäen die Repräsentanten des gleichen Krankheitsprozesses, der in der Statue des Caracalla aus dem Museum in Avignon (Cestan), in den Zwergen El Primo und Sebastiano de Morra bei Velasquez (Cestan, Meige) und in dem Zwerg Cosimo de Medicis auf dem Bild seiner Krönung von Cornelius Gall dem Älteren (Meige) seine Darstellung gefunden hat. Der Krankheitsprozeß wird unter den verschiedensten Bezeichnungen abgehandelt.

Sömmering in seinen Abbildungen und Beschreibungen einiger Mißgeburten usw., Mainz 1791, Tafel 11, gibt zuerst eine gute anatomische Beschreibung seines Falles von „angeborener Rachitis" — rachitis congenita — schildert die Kürze und Härte der Knochen, die niederen, breiten Epiphysen, die Art des Beckens, des Pseudo-Rosenkranzes, den zu dicken Kopf, die Obesitas. Erst H. Müller — Würzburg 1860 — erkannte durch histologische Studien der Föten vom chondrodystrophischen Kalb und Menschen, daß diese „fötale Rachitis" eine Erkrankung des primordialen Knorpels sei, ganz verschieden von der Rachitis, daß die Wachstumshemmung der Extremitäten durch die fehlende Wucherung der Epiphysenknorpel — im Gegensatz zur Rachitis — bedingt sei:

Virchow hatte schon 1858 einen chondrodystrophischen Fötus untersucht, den er für einen fötalen Kretin hielt und dabei die Tribasilarsynostose aufgefunden, die er für spezifisch für den Kretin und die alleinige Ursache der Sattelnase durch Verkürzung der Schädelbasis erklärte. Die Knochenveränderungen trennte er durchaus von den rachitischen.

In einer zu wenig beachteten Untersuchung hat dann Langer 1861 bei der „fötalen Rachitis" die prämature Synostose des Keilbeins und des Os basilare occipitis mit dessen Seitenteilen gefunden, die Verschiebung des Mittelpunktes der Körperlänge durch die Verkürzung der Extremitäten betont und auch festgestellt, daß das Verhältnis zwischen oberer Körperhälfte — Scheitel bis Symphyse — und unterer — Symphyse bis Fußsohle — je nach dem Alter sich allmählich und typisch verschiebt.

Winklers Untersuchung „über einen Fall von fötaler Rachitis mit Mikromelie" (1871) brachte eine weitgehende Förderung dieser Frage. Dann folgen zahlreichere Mitteilungen, meist Dissertationen. Eberth untersuchte eingehend die Beziehungen der „fötalen Rachitis" zum Kretinismus (1878). Einen bedeutenden Fortschritt bringt auch die bekannte Arbeit von Parrot 1878*). Durch den Ausdruck „Achondroplasie" brach er ein für allemal mit den falschen Bezeichnungen „Rachitis foetalis", „Rachitis congenita", „Rachitis micromelica", „Mikromelia rachitica", und zeigte als Ursache des auch klinisch gut abgegrenzten pathologischen Prozesses eine in den ersten Fötalmonaten ein-

*) Erweitert in der umfangreicheren Monographie aus dem Jahre 1886.

setzende und stabil werdende Erkrankung des epiphysären Knorpels, der nicht in der physiologischen Weise wuchert, sondern ganz unregelmäßig und ungenügend. Parrot hat übrigens auch den von Kaufmann eingeführten und in der deutschen Literatur definitiv eingebürgerten Ausdruck „Chondrodystrophie" zuerst klar ausgesprochen und präzisiert: „L'achondroplasie est une distrophie du cartilage primordial, qui accompagne la première poussée ostéogénétique du 3me au 6me mois de la vie foetale, qui a parcouru toute son évolution dans le dernier tiers de la grossesse." Kaufmann weist mit Recht auf diese Tatsache hin, hat aber aus zum Teil zutreffenden Gründen den ebenfalls nicht absolut unser Krankheitsbild deckenden Namen: „Chondrodystrophia foetalis" zur definitiven deutschen Bezeichnung gemacht. Porak beschreibt dann (1890) als erster unter Berücksichtigung der Literatur und eigener Fälle die „Achondroplasie" des Fötus und des Lebenden, unter scharfer Trennung derselben von der Rachitis und guter Darstellung der Klinik der Knochenerkrankung. Der seit Urtel und Eberth bekannte Bindegewebsstreifen an der Grenze der Diaphyse wird seither konstant festgestellt und als Periostlamelle verschiedenartig erklärt.

Kurz vor Porak hatten Kirchberg und Marchand die Bezeichnung „Micromelia chondromalacica" auf Grund histologischer Untersuchungen eines Falles malacischer Chondrodystrophie vorgeschlagen. Eine erschöpfende Kenntnis der Frage vom chondrodystrophischen Zwergwuchs brachten dann Kaufmanns ausgezeichnete, viel zitierte Untersuchungen über die sogenannte fötale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis). Auf Grund seiner umfangreichen Untersuchung von 13 Föten unterscheidet er drei verschiedene Abarten der Chondrodystrophie: die hypoplastische, die hyperplastische und die malacische, die er scharf von der Rachitis, dem Kretinismus, wie der Osteogenesis imperfecta (Vrolik) trennt. Salvetti und Johannessen brachten weitere gute histologische und klinische Arbeiten.

Seither ist eine große Zahl hauptsächlich klinischer Arbeiten über den chondrodystrophischen Zwergwuchs, die Achondroplasie der Franzosen, Engländer, Italiener, die Mikromelie (Kassowitz) erschienen, leider zum Teil ohne genügende Kenntnis der vorliegenden Literatur. Nur so ist es zu erklären, daß auffallende Ansichten möglich sind wie z. B. nur selten sei ein Fall von chondrodystrophischem Zwergwuchs lebensfähig, nur ausnahmsweise werde das männliche Geschlecht betroffen, oder gar dasselbe habe irgend etwas mit einer Störung der Schilddrüsenfunktion zu tun. Alle diese Anschauungen werden wir als unbegründet noch erörtern.

Die 3 Formen der Chondrodystrophie werden hier klinisch nicht getrennt werden. Kaufmanns Unterscheidungen gelten histologischen Merkmalen am toten Fötus oder der Leiche des Neugeborenen. Später verschieben sich diese, wie es ein Blick aufs Radiogramm lehrt, derart, daß hypoplastische Prozesse: unausgebildete, flache, vorzeitig verknöcherte Diaphysen, z. B. an den Fingern, Zehen, am Ellenbogengelenk neben aus-

gesprochen hyperplastischen, am Kniegelenk ganz gewöhnlich vorkommen. Siehe Taf. V, Abb. 3, 5 und 6. Ja, es läßt sich ganz allgemein sagen, daß mit wachsendem Alter die Diaphysen oft genug in der Richtung der Längsachse hypoplastisch, in der Richtung der Querachse hyperplastisch deformiert erscheinen. Auffallende Formveränderungen: ganz flache Epiphysen, wie eingekeilt in eine pinselartig sich verbreiternde Metaphyse, oder aber umgekehrt dieser wie der Hut eines Pilzes aufgesetzt und sie seitlich überlagernd, ferner hochgradige Gelenkdeformationen beweisen eindeutig, daß auch malacische Knorpelprozesse neben hyper-, wie hypoplastischen bei demselben Kranken neben- oder nacheinander verlaufen und zur wechselnden Gestalt der Diaphyse, wie Epiphysen, wie des Gelenkes beitragen.

Es dürfte sich kein Fall von chondrodystrophischem Zwergwuchs des Erwachsenen finden, der nicht an einzelnen Gelenken, am häufigsten am Schulter- und Kniegelenk, hyperplastische Veränderungen aufweist, während die Hypoplasie z. B. an der Mittelhand und dem Mittelfuß fast die Regel bildet, auch am Ellbogengelenk häufig ist. Malacische Veränderungen schwinden jedenfalls mit der vorzeitigen Verkalkung und lassen nur in der Deformation der Epiphyse ihre unvergängliche Spur zurück.

Von diesem meinem Standpunkt aus wird es verständlich, daß einigermaßen reine Chondrodystrophia hyperplastica überhaupt sehr selten sein muß, wie sie Kaufmann einmal, ferner Simmonds beim Kind von 4 Tagen, Johannessen beim Kind von 1 Jahr, Joachimsthal mit ausgesprochen hypoplastischen Prozessen untermischt beim 11 Jahre alten Knaben beschrieb. Aus der ursprünglichen Hypoplasie wird partielle, lokale Hyperplasie, selbst am gleichen Gelenk. Malacische Erweichung andrerseits verändert einen vorher hyperplasierten Knorpel bei folgender Verkalkung und führt zur hypoplastischen Diaphyse. Ein Fall von Chondrodystr. malacica, wie sie von H. Müller, Eberth und von Klebs beim Kalb, von Kirchberg-Marchand, Kaufmann und Grotthoff (Fall 2) am Fötus beschrieben sind und wohl durch Erweichung des hyperplasierenden Knorpels entstehen, liegt betreffs des Kindes und Erwachsenen nicht vor. Klinisch ist jedenfalls ein Unterschied zwischen den 3 Formen der Chondrodystrophie beim chondrodystrophischen Zwerg nicht möglich. Übergänge zwischen den Knochenbildern des kindlichen Kranken von der reinsten Form der Chondrod. hypoplastica zu denen des Kranken von Johannessen finden sich in größter Zahl.

Klinisch sind wir heute nur berechtigt, vom chondrodystrophischen Zwergwuchs zu sprechen als Typus der angeborenen Mikromelie, ohne die Kaufmannschen 3 Unterarten zu berücksichtigen. Fast ausnahmslos bietet das Kind in den ersten Lebensjahren, ausnahmslos in den späteren, wie der Erwachsene das Bild der Chondrodystrophia hypoplastica, welches wir kurz als Chondrodystrophie = Achondroplasie bezeichnen.

Die Osteogenesis imperfecta (Vrolik) sollte nicht als Mikromelie bezeichnet werden, da sie nur dann, wie Dieterle mit Recht be-

merkt, zur Verkürzung der Extremitäten führen wird, wenn nahe der normalen Epiphyse vielfache Knochenbrüche zur Störung des Längenwachstums führen. Auch ist sie von keiner Bedeutung für die Klinik der Mikromelen, denn beim älteren Kinde oder gar Erwachsenen kommt sie nicht vor, da sie zu keinem tragfähigen Skelett führt. Budays Fall betraf ein Kind von 6 Wochen, Scheib sah ein drei Monate altes Kind, S. Müllers Fall war 5 Wochen alt, der von Hohlfeld sechs Tage. Alle übrigen betrafen tote Frühgeburten oder Neugeborene. Die zwei Fälle von Nathan, wie der von Cramer gehören nicht zur Osteogenesis imperfecta, sondern beruhen auf einer Osteopsathyrosis wegen großer Brüchigkeit der sogar sehr langen, aber sehr dünnen Röhrenknochen, Claviculae, Rippen usw., mit wohl ausgebildeter, aber viel zu dünner Periostschale und extrem dünnen, weitmaschigen. regelmäßig gelagerten Knochenbälkchen. Enderlen hat sehr richtig auf diese Verhältnisse hingewiesen, die Dieterle streift. Osteogenesis imperfecta und Osteopsathyrosis sind keine identischen Begriffe.

Es kann sich also hier nur darum handeln, allein abzuhandeln den chondrodystrophischen Zwergwuchs, die Chondrodystrophie (Kaufmann), die Achondroplasie (Parrot). Von Mikromelie nach Kassowitz' Empfehlung zu sprechen, ist nicht ratsam, da immer wieder Verwirrung eintreten muß, wenn ein klinisches Symptom in den Vordergrund rückt, das bedingt sein kann durch erworbene multiple Frakturen oder Verkrümmungen (Rachitis) (Taf. VII, Abb. 4, 5, 6, und Taf. VIII, Abb. 1, 2), durch periostale und endostale Wachstumsstörungen (Osteogenesis imperfecta), angeborene Mißbildung (Phokomelie) und primäre Störung des Primordialknorpels (Chondrodystrophie).

Wünschenswert wäre eine Einigung auf eine gemeinsame internationale Bezeichnung, die das wissenschaftliche Arbeiten, vor allem auch die literarischen Studien sehr erleichtern würde.

Ätiologie der Chondrodystrophie.

In erster Linie ist sichergestellt, daß sowohl vom Vater, wie der Mutter die Chondrodystrophie vererbt werden kann. Der von Porak mitgeteilte Fall einer durch Ribémont-Dessaigne mittelst Kaiserschnitt entbundenen 27jährigen chondrodystrophischen Zwergin, die ein ebensolches Mädchen gebar, das 1 Jahr alt wurde, wird außerdem von Tarnier bezeugt. Allerdings kannte nur Porak die Affektion genau und hat selbst das Kind nie gesehen. Charpentier sah nach Porak eine 23 Jahre alte Kranke, deren Schwester, Vater und Urgroßvater chondrodystrophische Zwerge waren*). Poncet und Leriche veröffentlichen den Fall von 2 Schwestern, 24 und 31 Jahre alt, aber von normalen Eltern; Decroly vom 6jährigen Kinde eines gleichfalls chondrodystrophischen 28jährigen Vaters, dessen Großvater sicher ein Mikromele gewesen war, von 1,05 m Größe; also Mikromelie in 3 Generationen. Eichholz berichtet 1910 von 2 Schwestern von 40 und 42

*) Auch von Boeckh wurden diese beschrieben.

Jahren, der Tochter der ersteren und dem Vater beider, alle mit Chondrodystrophie. Selbstredend war auch diese Mutter durch Kaiserschnitt entbunden, wie alle chondrodystrophischen Zwerginnen, deren Kinder jedoch meist frei von der mütterlichen Krankheit bleiben. Jedenfalls aber gehört es zu den seltensten Ausnahmen, daß die Chondrodystrophie übertragen wird, sie fehlt in der Anamnese von über 100 mir aus der Literatur bekannten Fällen der Überlebenden, wie der so zahlreich beschriebenen Föten.

Sonderbarerweise wurde von verschiedenen Autoren eine krankhafte Funktion oder Beschaffenheit der Schilddrüse als ätiologisches Moment in Betracht gezogen, wohl ursprünglich infolge der Verwechslung Virchows des chondrodystrophischen Fötus mit Tribasilarsynostose mit dem angeborenen Kretinismus (Bayon). Bei Sumita findet sich die lückenlose Geschichte dieser absolut unhaltbaren Auffassung betreffs der Tribasilarsynostose, die nichts mit dem Kretinismus zu tun hat, wie die Ablehnung der ebenso unbegründeten Hypothese eines Zusammenhangs der Chondrodystrophie mit Schilddrüsenveränderungen. Stöltzner, Hertoghe, von Eiselsberg, Masoin und auffallenderweise noch vor 4 Jahren Moro vertraten letztere Hypothese ohne Rücksicht auf die Literatur. Fest stand, daß keine irgendwie geartete Störung des Knochenwachstums das geringste zu tun hat mit Schilddrüsenveränderungen, schon vor Sumitas eingehenden mikroskopischen Untersuchungen, am besten ausgedrückt in Dieterles Schlußsatz: „Keine Form von fötaler Skeletterkrankung kann auf Störung der Schilddrüsenfunktion zurückgeführt werden.“ Ebenso sichergestellt ist die Tatsache, daß bei der Athyreosis congenita niemals angeborene Knochenerkrankungen vorkommen, daß also das Schilddrüsensekret des Fötus im intrauterinen Leben absolut bedeutungslos ist, wo das mütterliche Blut dasselbe durchaus entbehrlich macht. Daß auch die an der Schilddrüse beraubten jungen Tieren auftretenden Veränderungen des Knochenwachstums, wie der histologische Befund des Skeletts beim infantilen Myxödem, der Athyreosis congenita, nichts mit dem der Chondrodystrophie zu tun hat, wie v. Eiselsberg angenommen, wie vor ihm H. Müller, Eberth, Neumann und Grawitz geglaubt, ist ebenfalls erwiesen und von Dieterle besonders ausgeführt. Dazu aber kommt die elementare Tatsache, daß bei der Athyreosis auch der Körper im Zwergwuchs verharrt, in ziemlicher Proportion zu den Extremitäten, daß niemals eine vorzeitige, wohl aber sehr verspätete Tribasilarsynostose beim Kretinismus vorkommt, daß die geistige Entwicklung ebenso schwer beeinträchtigt ist wie die körperliche, daß auf Schilddrüsenmedikation eine über die normale weit hinausgehende Entwicklung des körperlichen und geistigen Wachstums eintritt, während gerade die „Mikromelie“, angeboren und für immer verbleibend — ohne nennenswertes Zurückbleiben der Körpergröße —, die konstante Tribasilarsynostose, die tadellose Intelligenz, das Fehlen der Beeinflussung durch Schilddrüsentherapie in jedem Falle die Chondrodystrophie kennzeichnen.

Wenn also Kassowitz sagt: „Dieselbe Ursache müßte dieselbe und nicht eine in so vielen Punkten verschiedene Wirkung hervorrufen", so bleibt es unverständlich, wie er die „Mikromelie" zu den „kretinoiden Typen" zählen kann, die doch mit dem Kretinismus ebenso wenig zu tun hat, wie die mongoloide Idiotie. Sumitas Arbeit widerlegt Moros Anschauung betreffs einer „Thyreodysplasie" so vollständig, daß ein weiterer Irrtum in dieser Richtung schwerlich mehr zu fürchten ist.

Auffallenderweise wird auch von vielen Autoren nach dem Vorgehen von Kassowitz behauptet, daß weibliche Geschlecht prädisponiere zur Chondrodystrophie, die Kassowitz wegen der beim chondrodystrophischen Fötus und kindlichen ersten Jahren noch unvollkommen ausgebildeten Hüftgelenkspfanne sogar zur angeborenen Hüftgelenksluxation in Beziehung brachte.

Da ferner noch vor wenigen Jahren die Anschauung vielseitige Anhänger fand, daß nur ganz ausnahmsweise Chondrodystrophiker am Leben bleiben, möge hier eine Zusammenstellung der bisher vorliegenden überlebenden Fälle Auskunft über Geschlecht und Alter geben, die beide Irrtümer für immer richtigstellen wird. Einzelne Fälle mögen mir entgangen sein, immerhin war es mir ohne die große Bibliothek der Universitäten nicht leicht, dies bisher nirgends vereinigte Material zu sammeln.

Weibliche Kranke.

Apert 2 Monate, 5 Jahre; Balduin 24 Jahre; Bayon-Schmidt $11^1/_2$ Jahre; Berger 6 Jahre; Boeckh 23 Jahre; Breus und Kolisko 24, 26 und 29 Jahre; Broca und Debat-Ponsan 8 Jahre; Brudzinski 10 Jahre; Cafferata $2^1/_2$ Jahre; Cestan $9^1/_2$ Jahre; Charpentier 30 Jahre; Comby 14 und 16 Monate; Courtin 9 Jahre; Crimail 27 Jahre; Daniel 29 Jahre; Eichholz 40 und 42 Jahre; Feldmann 28 Jahre; Frangenheim 33 Jahre; Friedenheim 38 Jahre; Hampson 5 Jahre; Kassowitz 7 Mädchen von 2—11 Jahren; Lugol 18 Jahre; Magewen 16 Jahre; Mettenheimer 7 Jahre; Meynier 16 Monate und $6^1/_4$ Jahre; Mouchet und Sequinot 14 Jahre; Muggia 12 Jahre; Nathan $4^1/_2$ und 14 Jahre; Papillon und Lemaire 10 Jahre; Parrot $7^1/_2$ Jahre; Poncet und Leriche 28 und 31 Jahre; Porak 27 Jahre; Swoboda 10 Jahre; Vargas 6 Monate; Variot 15 Jahre; West und Piper 20 Monate; also 50 weibliche Chondrodystrophiker bis zu 42 Jahren. (Ich kenne 3 weibliche von 6 Monaten, 13 Jahren und ca. 45 Jahren.)

Männliche Kranke.

Apert 16, 32 und 37 Jahre; D'Astros $1^1/_2$ Jahr; Boekh Urgroßvater und Vater seiner Kranken; Bosse 30 Jahre; Breus und Kolisko*) 38, 40 und 50 Jahre; Cathcart 23 Jahre; Cavazzini 3 Jahre; Charpentiers Fälle wurden von Boeckh publiziert; Comby 4 und $5^1/_2$ Jahre; Cramer 13 Jahre; Decroly 6 Jahre, dessen Vater 28 und

*) Einer von Tarnier.

dessen Großvater; Feldmann 62 Jahre; Frangenheim 12, 13 und 17 Jahre; Fuchs 26 Jahre; Hampson 5 Jahre; Hampstead 14 Monate; Haverschmidt $2^1/_2$ Jahre; Heimann 6 Monate; Herrmann 15 Jahre; P. Marie 18 und 41 Jahre; Mery und Labbé 12 Jahre; Moir 58jähriger Chinese; Nathan 9, 16 Monate und 14 Jahre; Papillon und Lemaire 19 Monate; Parvin 30 Jahre; Rankin und Mackay 9 Jahre; Schloßmann (siehe bei Siegert) 2 Fälle im ersten Jahr; Starr 2 Cottas-Zwerge in mittleren Jahren; Thomson 36 und 39 Jahre; Vargas 40 Jahre; Weygandt 47 Jahre.

Ich selbst sah bis jetzt einen Knaben von 13 Jahren*) und 4 Männer von etwa 25—48 Jahren.

Die Götter Phtah und Bes, die Pygmäen, Caracalla nach der Statue aus dem Museum in Avignon (Cestan, Meige, Charcot und Leriche), ferner die Zwerge „El Primo“ und „Sebastiano de Morra“ von Valesquez sind weitere Typen des chondrodystrophischen Zwergwuchses in den Mannesjahren. In Summa mit meinen Fällen 50 männliche, ohne die historischen Vertreter, im Alter bis zu 62 Jahren.

Angesichts dieser Zusammenstellung fällt jedenfalls die Behauptung, daß das weibliche Geschlecht in ganz besonderem Grade erkranke und die weitere, daß nur selten ein Chondrodystrophiker überlebe. Denn die Zahl der beschriebenen Föten und rasch nach der Geburt gestorbenen Kranken erreicht nicht annähernd die der lebenden Kranken.

Die Ätiologie wurde von anderer Seite in einer auf Infektion beruhenden toxischen Schädigung des primordialen Knorpels gesehen (Porak, Cestan, Durante, Nathan), aber ohne jede Begründung.

Cavazzini berichtet von einem eigenartigen Falle. Eine Mutter, die zwei normale Kinder geboren, nahm lange Zeit Thyreoidin, um sich zu entfetten, und zwar in besonders großen, auffallend gut vertragenen Dosen während der dritten Schwangerschaft. Das nun geborene Kind behandelte er wegen hochgradigster angeborener Chondrodystrophie ohne jeden Erfolg (!) mit Thyreoidin.

Außer einer hereditären, resp. familiären Noxe in einzelnen seltenen Fällen — Apert spricht 1909 von „15 Fällen“ ohne Nachweis — ist die Ätiologie durchaus unbekannt. Tuberkulose, Lues, Geisteskrankheit sind mannigfach und ohne jede Begründung angeschuldigt worden, die Störung der Schilddrüsenfunktion, die „vage und luftige Hypothese“ (Kassowitz) muß ein für allemal als widerlegt gelten.

Symptomatologie.

In erster Linie kennzeichnet den unproportionierten, chondrodystrophischen Zwerg (Taf. IV)**) bei der Geburt und auf lange Zeit der übergroße Schädel auf einem durch sehr mächtige Weichteile unschönen Körper, das wegen der Sattelnase und der Obesitas häßliche

*) Von Cramer publiziert.

**) Viel bessere Abbildungen finden sich bei Apert, Comby, Frangenheim, Kassowitz, Meige u. a.

Gesicht, mit vorspringender, oft ballonartig aufgetriebener Stirn, die sehr verkürzten, walzenartigen, plumpen, oft verkrümmten Extremitäten, über denen die Weichteile harmonikaartig zusammengeschoben sind in den ersten Lebensjahren, besonders an der Vorderfläche der Ober- und Unterschenkel. Die nicht seltenen Gelenkdeformationen, die breiten Hände mit der charakteristischen Dreizackhand — main à trident der Franzosen — (Taf. IV, Abb. 3) vereinigen sich zu einem Bilde, dessen „Familienähnlichkeit" seit jeher aufgefallen ist. Die so sehr verkürzten Glieder sehen wegen der überstarken Weichteile und der in den ersten Jahren tiefen Hautfalten noch kürzer aus als sie sind. Die Muskulatur ist später oft ungewöhnlich stark entwickelt. Chondrodystrophische Zwerge leisten z. B. in ihrer Stellung als Zirkusclown ganz Erstaunliches an Körperkraft. Die tiefe Einsattelung der Lendengegend, die mächtige Entfaltung der Weichteile über den sehr entwickelten Glutäen (Taf. IV, Abb. 2) vervollständigen ein Bild, wie es häßlicher kaum zu finden ist.

Immerhin zeigen die Abbildungen z. B. von Kassowitz, Simmonds u. a., daß auch ganz hübsche Chondrodystrophiker vorkommen, bei denen nur das Mißverhältnis des kurzen Unterkörpers zum Oberkörper, die Kürze der Arme, sie auf den ersten Blick erkennen läßt. Mit dem rachitischen Zwerg (Taf. VIII, Abb. 1, 2) sind sie nicht zu verwechseln, weil dessen lange Arme oft genug mit den Fingerspitzen bis zum Knie reichen, während ebenso oft der Chondrodystrophiker damit kaum den Trochanter berührt (Kassowitz, Abb. 25).

Schon beim Fötus und Neugeborenen ist das Mißverhältnis zwischen Länge und Kopfumfang sehr auffallend. Mit 34,5 cm Kopfumfang bei 50 cm Länge des normalen Neugeborenen beträgt jener 67 Proz. der Körperlänge. Ganz anders hier.

Die Zahlen lauten z. B.

	Körperlänge	Kopfumfang	Prozent
Bergrath	40	39	97,5
Collmann	38	34,5	91
Schwendener . .	40	36,5	91
„ . . .	36	33,5	93
„ . . .	35	37,8!	108!
Scholz	36	38,0!	106!
Kaufmann	40	36	90
„	40	36	90
„	38	36	95
„	26,5	32!	121!
„	24	23	96
„	42	34	81
Kirchberg	31,5	37!	107!

Demnach statt 67 Proz. meist 90 bis zu 121 Proz.

Ob der große Kopfumfang bei chondrodystrophischen Föten von einer durchschnittlichen Körperlänge von 35—40 cm, der beim Neugeborenen stets die Norm überschreitet — wie gewöhnlich schon im 6. bis 8. Schwangerschaftsmonat —, mit zur relativ hohen Mortalität beiträgt, ist nicht bestimmt zu entscheiden.

Dieses Mißverhältnis dauert beim Lebenden an.

Kassowitz fand mit 4 Monaten 56/42 = 75 Proz. statt 60 Proz., mit 4 Jahren 101/52 = 51,5 Proz. statt 138,5/49,5 = 36,5 Proz.

Frangenheims Knabe von 12 Jahren zeigte 118/54 = 45,8, Fall 2 von 13 Jahren 100/54 = 54 Proz., Fall 3 von 17 Jahren 115/57 = 50 Proz., Fall 4 eine 33 jährige Russin 110/53 = 48 Proz. statt normaler Werte von 36 bis zu 30 Proz.

Auch die Schädel der Skelette von Breus und Kolisko ergeben analoge Befunde: 116/56, 116/53, 79/49 bei Erwachsenen, also Werte, wie sie prozentual einem Alter von 8 bis zu 18 Monaten entsprechen. Clown Anatole bei P. Marie hatte bei 122 cm Körperlänge einen Riesenschädel von 67 cm Umfang; Claudius bei 107,5 cm Länge immerhin 59 cm.

Noch größer ist das Mißverhältnis zwischen oberer und unterer Körperhälfte.

Leider wird dies ganz verschieden berechnet.

Breus und Kolisko messen vom Scheitel zum oberen Rand der Symphyse und von dort zum Fußboden; Kassowitz bis zur Spina ilei; P. Marie, Nathan und viele andere nehmen den Nabel als Meßpunkt.

Die vier Skelette von Breus und Kolisko ergeben die folgenden typischen Maße:

	(Normal)	Abb. 75	Abb. 76	Abb. 78	Abb. 79	Echter Zwerg
Skeletthöhe . . .	(170)	116	116	100	99	111
Oberkörper . . .	(85)	75	74	59	67!!	54
Unterkörper . . .	(85)	41	42	41	32	57
Schädelumfang . .	(54/55)	56	53	?	49	54
Humerus	(30)	15,5	16 u. 15,5	15,3	14	20,5
Radius	(22)	13	12 u. 11	8,7	11,8	16,1
Femur	(40)	21,5 u. 22	24 u. 23,5	16,5	19,9	31,0
Tibia	(35)	17 u. 17,5	17,5	11,6	14,8	24,7

P. Marie vergleicht seine zwei chondrodystrophischen Clowns mit einem Kinde von 8 Jahren.

	Anatole 41 Jahre	Claudius 16 Jahre	Knabe 8 Jahre
Länge	122	107,5	116
Kopfumfang	67!!	59	ca. 41
Oberarm	13	11	21
Unterarm	17,7	15	17,5
Oberschenkel . .	23	18,5	27
Unterschenkel . . .	24	22,2	26,5

Kassowitz sah das Verhältnis des Oberkörpers — bis zur Spina ilei — zum Unterkörper vom 3. bis 6. Jahre konstant derart verharren, daß der Unterkörper stets 45 Proz. der ganzen Länge ausmachte, statt 56—58—60 Proz. Während aber beim Erwachsenen das Os pubis ziemlich genau in die Mitte der Körperhälfte fällt, bei langbeinigen Individuen der Oberkörper sogar bis 12 cm kürzer ist, stellt sich das Verhältnis

statt 1:1 beim erwachsenen Chondrodystrophiker, wie es die Zahlen von Breus und Kolisko, P. Marie, Frangenheim, Swoboda und meine übereinstimmend ergeben, gewöhnlich auf 1:0,4—0,6. Die Beine können auf die Hälfte und weniger der normalen Länge reduziert sein beim Fötus wie Erwachsenen. Ihre Kürze allein bedingt den Zwergwuchs der Chondrodystrophiker; sie haben die Beine eines 6jährigen Kindes unter dem Körper des Erwachsenen, die Beine des einjährigen Kindes unter dem Körper des 10jährigen.

Alle chondrodystrophischen Zwerge zeigen vermöge dieser Verhältnisse, der Schädel- und Gesichtsbildung, der Kreuzbeineinsattelung, der Haltung und des Ganges, die von Porak mit Recht betonte „Familienähnlichkeit". Auch ihr Gang ist in der Regel charakteristisch, watschelnd, doppelt unschön gegenüber der überkräftigen Statur mit herkulischen Muskeln und mächtigen Fettpolstern.

Dabei sind sie oft körperlich gewandt, geistig in der großen Mehrzahl hervorragend intelligent.

Der durchaus nicht regelmäßige, im höheren Alter durch die bessere Konformation der Nase sehr nachlassende kretinoide Gesichtsausdruck beruht auf der Schädelform und dem Verhalten der Nase.

Pathologische Anatomie.

Das Skelett.

Die von der ersten Entwicklung an sehr auffallende Schädelgröße haben wir genügend erörtert.

Betreffs der Einzelheiten steht im Vordergrund die durch Virchow berühmt gewordene Tribasilarsynostose.

Sie ist pathognomonisch für die Chondrodystrophie und bedingt neben der großen Steilheit (Kyphose) des Clivus die Verkürzung der Schädelbasis. Daß sie nicht allein zur Sattelnase führt, die auch bei vollständig fehlender Verkürzung der Schädelbasis vorkommt, sogar in extremem Maße, konnte Kaufmann nachweisen und zugleich feststellen, daß die bloße Hypoplasie der Nasenoberkieferteile dazu ausreicht, jedenfalls neben der Tribasilarsynostose ihre Rolle in gleichem Sinne spielt. Mit dem Kretinismus hat sie nichts zu tun. (Literatur bei Kaufmann und Bayon.)

Aber auch andere Synostosen erscheinen verfrüht. Breus und Kolisko konstatierten bei ihren eingehenden Skelettuntersuchungen an den in Höhe, Breite und Tiefe ziemlich normal gebildeten Wirbeln eine beträchtliche Verengerung des Wirbelkanals durch prämature Synostose der Körper mit den Wirbelbogen. Diese Verengerung wird noch gesteigert durch ein nahes Herantreten der Gelenkfortsätze (Taf. V, Abb. 1, Taf. VII, Abb. 1) an die Körper und betrifft in der Regel nur den Frontaldurchmesser. Auch beim Fötus von Breus und Kolisko nachgewiesen, ist sie von Dieterle in Abb. 6, Tafel II auf dem Radiogramm ausgezeichnet dargestellt. Dieterle stellt fest, daß auch hier, wie bei der Sattelnase, statt der prämaturen Synostose der Wirbelteile

eine dystrophische Hyperplasie des Knorpels die Verengerung bedingen kann, wie sie Lampe in seinen beiden Fällen (S. 8 und S. 24) in höchstem Grade beschreibt. In seinem Falle II, Abb. 4, S. 23 erscheint die Medulla zu einem dünnen, breiten Bande komprimiert trotz fehlender Synostose.

Diese Tatsachen sprechen, wie auch Dieterle annimmt, entgegen Kaufmann im Sinne Parrots für ein Einsetzen der Chondrodystrophie schon in den ersten Monaten zur Zeit der ersten knorpeligen Anlage, nicht erst in den letzten Fötalmonaten.

Der Oberkiefer ist im allgemeinen breit und bleibt ziemlich kurz, während der Unterkiefer stärker vortritt.

Die Parietalia sind kräftig entwickelt, wie die Temporalia, oft etwas prominent, jedenfalls niemals dystrophisch.

Der Fontanellenschluß erfolgt nach Kassowitz verspätet, Wormsche Knochen sind häufig. Prämature Synostosen kommen noch vor an der Synchondrosis speno-occipitalis (Kaufmann) und an den Synchondrosen des Occipitale untereinander, wodurch ein sehr enges Foramen occipitale resultieren kann.

Ob die Engigkeit des Foramen ovale wie der Wirbel durch Kompression des Rückenmarkes beim Geburtsakt das Leben bedrohen kann, wäre an Föten noch näher zu untersuchen.

Die Zahnung erfolgt normal, oft sehr früh, regelmäßig.

Die Wirbelsäule und die Rippen zeigen bisher wenig erörterte Veränderungen im späteren Alter, wie beim Neugeborenen und beim Kinde. Die immerhin meßbare, wenn auch nicht hervorragende Verringerung der Höhe des Rumpfes ist in derjenigen der Wirbel begründet.

Man vergleiche nur Taf. V, Abb. 1 und 2 betreffs der Höhe, Form und Ossifikation der Wirbelkörper und der Dicke der Knorpelscheiben zwischen den Wirbeln. Auffallender aber und durchaus typisch allein für die Chondrodystrophie ist das Verhalten der Rippen, welches ja mehrfach am Fötus studiert und von Breus und Kolisko ganz kurz auch für das Skelett des Erwachsenen besprochen wird. Schon beim Chondrodystrophiker von 6 Monaten ist außer der beim Fötus vielfach festgestellten Pseudo-Rosenkranzbildung durch ein Vorspringen des Rippenknorpels über die Knochenspange oder die Umschalung des Knorpels an der Knorpelknochengrenze durch die glockenartig aufgetriebene Metaphyse, die auch die knöcherne Diaphyse einhüllt, ein weiterer Befund an der wachsenden Rippe anscheinend konstant. Dieser Befund, den ich bisher an meinen 3 Fällen (Taf. V, Abb. 1 und Taf. VII, Abb. 1) erhob und an den verschiedensten Radiogrammen der letzten Jahre, betrifft eine sehr auffällige Veränderung speziell des Collum der Rippe, sowie ihrer Metaphyse und Diaphyse und des Capitulum costae. Beim Fötus und Kind im ersten Lebensjahre ist, am stärksten an der ersten bis sechsten Rippe, nach unten abnehmend, an der 10., 12. Rippe nur angedeutet, der Teil vom Tuberc. costae bis zum Capitulum beim chondrodystrophischen Zwerg in eine breite rhombische Masse verwandelt, die einen nach hinten gerichteten stumpfen Winkel zur knöchernen

Rippe bildet. Die Dicke dieses erkrankten Teiles übertrifft die normale Dicke um das Doppelte; später mit der Ausbildung der Gelenkflächen bessere Form annehmend, wird er schmäler, zeigt aber dann eine scharfe, winkelige Verbiegung von hinten nach vorn und eine pilzartige Auftreibung der Epiphyse, die breit dem Collum aufsitzt. Dieses spezifische Verhalten zeigen Taf. IV, Abb. 1, der Rumpf eines 6 monatlichen Mädchens mit totaler Hemichondrodystrophia foetalis resp. Taf. V, Abb. 1, der Thorax des 13jährigen Knaben. Die linke, normale Körperhälfte des ersteren zeigt durchaus normales Verhalten der Rippen, Wirbelkörperhälften, wie der Armknochen.

Im höheren Alter sind dann die Rippen sehr derb, dick und unförmlich infolge einer starken Leiste, entsprechend dem Musc. intercostalis internus und externus, sowie des plumpen Rippenhalses mit aufgetriebenem Tuberculum und Capitulum. Auch das sternale Ende bleibt oft lebenslänglich verdickt und bildet dann den mehrfach beschriebenen, von Comby und Marfan als rachitisch aufgefaßten Rosenkranz. Das Brustbein ist schwer, dick, plump, zeigt oft eine stark winkelige Knickung des Manubriums gegenüber dem Corpus. Auch erweist sich letzteres oft recht schmal und mit den Rippenknorpeln in toto prominent gegenüber den knöchernen Rippen, wodurch eine Art Hühnerbrust gebildet wird. Die Schlüsselbeine erfahren wegen des erschlafften Schultergelenkes oft eine starke S-förmige Krümmung bei einem nach außen stark ansteigenden Verlauf, sind aber am spezifischen Krankheitsprozeß stets unbeteiligt, nur stark verkrümmt mit nach vorn konvexem Bogen. Die Schulterblätter sind auffallend klein; mit plumpen, rauhen Rändern (Breus und Kolisko).

Der Humerus (Taf. V, Abb. 1, Taf. VII, Abb. 1, Taf. VIII, Abb. 3) ist stets, meist extrem, auf die Hälfte und weniger der Norm verkürzt, zuweilen durchaus gerade, öfter stark verkrümmt, ungemein derb in der Metaphyse und Diaphyse, osteosklerotisch, mit auffallender starker Osteophysenbildung an den Stellen der Muskelinsertionen. Die Epiphysen sind meist sehr breit, oft pilzartig die Diaphyse überschalend, niedrig, bald deutlich von dieser abgesetzt, bald nur eine kolbige Anschwellung derselben bildend. Die knöchernen Muskelansätze bilden häufig die bei Breus und Kolisko (Abb. 75 und 100) besonders gut dargestellten Leisten und Höcker, in zuweilen sehr großer Ausdehnung.

Radius und Ulna zeigen analoge Veränderungen (Taf. V, Abb. 3, Taf. VI, Abb. 3, 4, Taf. VII, Abb. 3). Die Epiphysen verhalten sich am wachsenden Skelett jedoch ganz verschieden, bald mehr im Sinne der Hyperplasie, wie z. B. bei Joachimsthal oder z. B. in unserem Falle Zensen (Taf. V, Abb. 4) an der distalen Femurepiphyse, bald mehr hypoplastisch, wie an sämtlichen Armknochen (Taf. V, Abb. 3, 5 und 6) Zensens. Durch eine sehr starke Ausbildung des Olekranons (Taf. VI, Abb. 3, 4) kann die Streckung des Arms im Ellbogengelenk stark beeinträchtigt werden; die Verknöcherung der Epiphysen erfolgt am gleichen Skelett, am gleichen Arm oder der gleichen Hand des Kranken, bald vorzeitig, bald verspätet. Dies lehrt am besten das Radiogramm der

Hand (Taf. VI, Abb. 3 und 4, Taf. VIII, Abb. 5) durchaus typisch für die Chondrodystrophie und uns jederzeit zur sofortigen Diagnose genügend ohne irgend weitere Angaben.

Joachimsthal diskutiert das Handgelenk und bezeichnet es in seinem Falle von 11 Jahren als ungefähr dem Niveau des einjährigen Kindes entsprechend. Ich kann dieser Ansicht, die Frangenheim zu akzeptieren scheint, leider nicht zustimmen (siehe die verschiedenen Radiogramme der Hände).

Weder die Metacarpen, noch die Carpalia, noch die Phalangen entsprechen beim chondrodystrophischen Zwerg in diesem und früherem Alter nur einigermaßen denen eines viel jüngeren Kindes. Im Gegenteil, prämature Synostosen sind auch hier häufig, neben allerdings auch sehr rückständiger Verknöcherung der Epiphysen.

Typisch für die Carpalia ist ihre stets ganz unregelmäßige, zackige Form, das häufig sehr verspätete Auftreten derselben, mit Ausnahme von Capitatum und Hamatum.

Alle Epiphysen nun, alle Knochen der Hand, wie die des Radius und der Ulna sind unregelmäßig, oft schief endend, zackig, wie zernagt, um so mehr, je jünger das Kind ist. Unsere Abb. 3, Taf. VII, den rechten Arm des 6monatlichen Mädchens mit einseitiger Chondrodystrophie des ganzen Körpers*) darstellend, gibt eine bessere Schilderung als alle Worte. Wie ausgefressen sind alle Epiphysen der Arm- und Handknochen, aber normal Capitatum und Hamatum, sogar voll entwickelt, neben einer auffallenden Unregelmäßigkeit der proximalen Enden der Metacarpen, die typisch ist bei der Chondrodystrophie. Sie findet sich auf fast jedem Radiogramm der Hand des chondrodystrophischen Kindes. Auch die Periostlamelle zeigt sich oft als heller, von der Peripherie weit ins Zentrum vordringender Spalt, z. B. bei Taf. VIII, Abb. 3 von Frangenheim und meiner Taf. VI, Abb. 3 und 4 von Frieda W. Diese bietet das Vorkommen prämaturer Synostosen an sämtlichen Metacarpen, an den 3 Phalangen des Mittelfingers, den Endphalangen des Daumens, Zeige- und Ringfingers, an den Grundphalangen des Daumens und Zeigefingers. Noch ausgesprochener sehen wir diese prämaturen Synostosen auf Taf. V, Abb. 6, wo alle Diaphysenkerne ausnahmslos mit allen Phalangen bereits mit 13 Jahren knöchern vereinigt sind.

Während aber die Diaphyse des Radius bei Frieda W. bereits fast total mit der Epiphyse verschmolzen ist (Taf. VI, Abb. 3 und 4), ist eine solche bei Paul Z. kaum angedeutet, entspricht hier der des viel jüngeren Kindes (Taf. V, Abb. 6).

Typisch ferner ist die Verkürzung aller Fingerknochen und die Auftreibung der Metaphysen der Metacarpen, die wie eine Glocke die Epiphysenkerne umgreifen. Auffallend ist schließlich eine, wie mir scheint, allgemeine Verkürzung des Metacarpus des Ringfingers, der außerdem häufig nicht im Niveau der übrigen liegt, sondern palmar-

---

*) Dieser bisher nie beobachtete Krankheitsfall wird anderweitig ausführlich veröffentlicht.

wärts verschoben ist. Die Dreizackhand kommt dadurch zustande, daß häufig die 3 Phalangen eines Fingers mit dem Metacarpus nicht in einer Linie gerichtet verlaufen, sondern einen nach außen von der Mittellinie abweichenden, medial-konkaven Bogen bilden, wie ihn die Abbildungen bei P. Marie, Cestan usw. klassisch in den Photographien wiedergeben.

Das Becken (Taf. VI, Abb. 1) erfährt eine so typische Deformation, daß es mit Sicherheit unabhängig vom übrigen Skelett die Diagnose Chondrodystrophie erlaubt (Breus und Kolisko).

Breus und Kolisko schildern dies unter eingehender Berücksichtigung der Literatur auf Grund umfassender Studien S. 313 bis 349 l. c.; hier mag nur kurz gesagt sein, daß seit der grundlegenden Arbeit von Porak an alle Autoren in Übereinstimmung mit Breus und Kolisko die hochgradige Abplattung des „nierenförmigen" Beckeneinganges, das hochstehende stark einragende Promontorium, die fast horizontale Kreuzbeinneigung, die ebenfalls hochgradige Neigung der Seitenbeckenknochen, die Kleinheit des Beckens, die plumpen, rauhen Ränder der Darmbeinschaufeln als typisch erklären für das chondrodystrophische Zwergbecken.

Das Kreuzbein ist sehr schmal, sowohl Körper wie Flügel (Abb. 95 bei Breus und Kolisko) und fast rechtwinkelig zur Achse der Wirbelsäule nach hinten verlaufend. Prämature Synostosen der Seitenbogen mit dem Körper sind schon beim Neugeborenen gewöhnlich.

Die starke Neigung des Kreuzbeins nach hinten verursacht den Anschein der Lordose der Lendenwirbel; tatsächlich aber besteht keine solche, sondern wird durch die „ensellure lombaire" Poraks vorgetäuscht.

Die Gelenkpfanne für den Femurkopf ist bald abnorm klein und flach, bald von einem starken Wulst umgeben, wenn der Femurkopf pilzartig verunstaltet nur dadurch an der richtigen Stelle fixiert wurde, bald besteht kaum eine Gelenkpfanne, wie z. B. bei Simmonds (Abb. c, S. 200) und der Femurkopf ist nach hinten oben luyiert. Eine echte Hüftgelenksluxation ist nicht selten.

Der Oberschenkel (Taf. IV, Abb. 1 und 3, Taf. VI, Abb. 5, Taf. VII, Abb. 2) ist stets charakteristisch, meist am stärksten von allen Röhrenknochen verändert, hochgradig auf die Hälfte und weniger der normalen Länge verkürzt, derb, plump. Die Diaphyse ist bald mehr schlank und gerade, bald kürzer und stark verbogen, die Diaphysen bald ganz flach und breit (Taf. VI, Abb. 5), bald zu enormen, pilzartigen Tumoren verunstaltet (Abb. 67 bei Simmonds, S. 201; Kaufmann, Taf. II, Abb. XIII, VIII, 1 und VIII, 3, sowie VIII, 2, Taf. I). Letzteres aber nur beim Fötus oder Neugeborenen, fast nie im späteren Lebensalter, wo das Bild der Chondrodystrophia hyperplastica bei der Verknöcherung der Epiphyse zum Bilde breiter, flacher Epiphysen allmählich hinüberführt.

Unsere Abb. 4, Taf. V ist in dieser Beziehung, wie mir scheint, von prinzipieller Bedeutung! Während der gleiche Kranke an allen anderen Epiphysen (Taf. V, Abb. 1, 3 und 5, Taf. VI, Abb. 1 und 2) die typische

Chondrodystrophia hypoplastica zeigt, bietet das Kniegelenk zwar den gleichen Typus an der Diaphyse der Tibia, die gänzlich hypoplastisch der doppelt so breiten Diaphyse aufsitzt und mit ihr ossifiziert ist. (Charakteristisch ist hier auch das Verhalten der sie weit überragenden Fibula, die bei vollkommen offener Knorpelfuge ein unbehindertes Längenwachstum besitzt.) Am gleichen Gelenk aber wuchert nun der Knorpel ohne jede Andeutung einer Ossifikationszone an der Diaphyse nach allen Richtungen schrankenlos, und so entsteht das Bild der Chondrodystrophia hyperplastica des Femur am gleichen Gelenk, wo exquisite Chondrodystrophia hypoplastica der Tibia, wie aller übrigen Knochen vorliegt.

Im strikten Gegensatz dazu verhält sich das Kniegelenk der 13jährigen Frieda W. (Taf. VI, Abb. 5). Sämtliche Epiphysen sind knöchern mit den Diaphysen vereinigt, jedes weitere Wachstum ist ausgeschlossen, das definitive Gelenk liegt vor.

Nur das Skelett von Tarnier im Musée Depaul, von Breus und Kolisko, S. 283, wiedergegeben, scheint mir einen einwandfreien Fall von dauernder, maximaler Chondrodystrophia hyperplastica zu repräsentieren.

Auch Tibia und Fibula sind stets und meist hochgradig verkürzt bei den gleichen breiten Epiphysen. Auffallend ist, daß die Fibula — wie mir scheint ausnahmslos — nicht an der normalen Stelle des Condylus ext. tibiae artikuliert, sondern nach oben die Tibia erreicht (P. Marie, Guinon und Lobligeois) und über sie herausragend, mit der Gelenkfläche der Tibia zusammen, die äußere Kniegelenksfläche bildet zur Aufnahme des Gelenkkopfes des Femur. Die häufige, so starke Genu valgum-Bildung liegt nicht nur an der Krümmung der Knochen, d. h. der Diaphysen, sondern einesteils an der Verschiebung der Kniegelenksfläche durch die zu lange Fibula, andererseits an einer häufigen Verlängerung des Malleolus extern. fibulae. So finden wir ohne jede Verbiegung der Unterschenkelknochen hochgradigstes Genu valgum durch Abweichung der Äquatorialebene der Gelenkflächen und der Epiphysen gegenüber den Diaphysen.

Für den Fuß (Taf. VI, Abb. 6) gilt das über die Hand Gesagte. Rückständiges Auftreten und sehr unregelmäßige Form der Tarsalkerne, vorzeitige Verschmelzung der Phalangealkerne mit den Phalangen sind die Regel. Auch Dreizackstellung der 2.—4. Zehe kommen vor.

Die inneren Organe, wie das Zentralnervensystem bieten normalen Befund.

Die Genitalien zeigen oft frühzeitige, meist normale, selten rückständige Entwicklung und Funktion.

Die Muskulatur ist gewöhnlich sehr entwickelt, ungewöhnlich kräftig und erlaubt dem Chondrodystrophischen bei meist guter, selbst hervorragender Intelligenz Kraftleistungen, wie sie der momentan mit dem Zirkus Sarrasani reisende Clown allabendlich darbietet, wie sie die beiden Clowns bei P. Marie, der Clown François, von Bosse beschrieben, aufwiesen.

Immerhin kann die Intelligenz gelegentlich auch recht mäßig sein, die Körperbewegung bei hochgradiger Exostosenbildung an den Gelenken recht beschränkt (Taf. IV, Abb. 1 und 2).

Der mikroskopische Befund ist bisher in der Hauptsache betreffs des Fötus und Neugeborenen studiert. Frangenheim konnte bei der Operation der sehr verkrümmten Unterschenkel kleine Stückchen an der Knorpelknochengrenze der Tibia vorn entfernen und histologisch untersuchen.

Es ist Kaufmanns Verdienst, die histologischen Verhältnisse bis ins kleinste Detail klargestellt zu haben; die in der französischen Literatur viel zitierte Dissertation von Spillmann (Thèse „sur le rachitisme", Nancy 1900) genügt nicht zum klaren Verständnis der verschiedenen Evolutionen der Erkrankung, gibt aber eine gute Differentialdiagnose „achondroplasischen" und rachitischen Knorpelwachstums.

Nach Kaufmann, Salvetti, Johannesen, Dieterle ist die hauptsächlichste Störung des Knochenwachstums bedingt durch eine primäre Veränderung des Knorpels, wie schon Parrot nachgewiesen.

Die epiphysäre Knorpelwucherungszone ist ganz lückenhaft und unregelmäßig, nur in den axialen Teilen deutlich ausgebildet, peripher vielfach durch einen Bindegewebszug, der bis einen Millimeter stark sein kann (Bayon), und der vom Periost hereinwuchert, ersetzt. Statt die Diaphyse von der Epiphyse zu trennen, kann er auch mitten im epiphysären Knorpel verlaufen. Ebenso ungleichmäßig ist die präparatorische Ossifikationszone, die ganz zackig und buchtig verlaufen kann. Ihr benachbart liegen große, unregelmäßige Knorpelzellen, die Säulenbildung fehlt bei der hyperplastischen Form ganz, bei der hypoplastischen werden kurze Zellsäulen gebildet, wo eine deutliche Richtungszone vorhanden ist. Inseln von Kalkdepots finden sich zerstreut im Knorpel, der von starken Gefäßen vielmaschig durchzogen wird. Die plumpen, vielverzweigten Knochenbälkchen, die oft reichlichen Osteoklasten, am deutlichsten auf Querschnitten durch die Diaphysenmitte, beweisen einen intensiven Knochenumbau. Der ganze Knochen erhält trotz kräftiger, reicher Knochenbälkchenanlage ein weitmaschiges Gefüge. Die periostale Knochenbildung ist eine normale, die Haversischen und Volkmannschen Kanäle sehr reichlich, Sharpeysche Fasern ebenso, alles Beweise intensivsten periostalen Knochenwachstums. Kaufmann denkt angesichts der überaus lebhaften Appositions- und Resorptionsprozesse daran: „diese periostale Überproduktion für einen kompensatorischen Vorgang oder Versuch zu halten". Man hat deutlich den Eindruck, daß die enchondrale Knochenbildung von der periostalen in ihrem Wachstum überholt ist.

Der „Perioststreifen" pflegt um so stärker aufzutreten, je kräftiger die periostale Knochenwucherung einsetzt und muß jedes Längswachstum aufs schwerste beeinträchtigen, selbst aufheben, sobald er gänzlich Diaphyse und Epiphyse scheidet. Bei einseitigem Auftreten ist die Folge des ungestörten, wenn auch ungenügenden Längswachstums der andern Seite die Krümmung der Diaphyse, die hier an Länge jene überholt. In jedem Falle aber muß trotz des intensiven periostalen Wachstums bei der reichlichen Markraumbildung und Neuapposition ein zwar sehr harter, aus recht massiven Bälkchen aufgebauter, aber stets vielmaschiger

Knochen resultieren, ohne deutliche Grenze zwischen enchondral und periostal gebildeten Knochen. Der Knorpel selbst wird zu früh verbraucht, die Fuge verschwindet z. B. an den Phalangen der Hand schon viele Jahre vor der normalen Verschmelzung, ein markanter Gegensatz zum Verhalten bei der Athyreosis, wo die Knorpelfugen unverknöchert verharren können bis ins höchste Alter. Die Auffassung Eberths, die „Periostlamelle“ sei ein Teil des Periostes, der durch Vorbeiwachsen des Knochens am Knorpel hier eingeklemmt weiterwachse, dann in der Ossifikationszone Diaphyse und Epiphyse trenne, wie sie noch Nathan akzeptiert, ist von Kaufmann, dem sich auch Dieterle anschließt, richtiggestellt worden im Sinne des Eindringens von Bindegewebe mit periostalen Gefäßen, also auch um so mächtiger, je stärker das Periost wuchert und stets genau entsprechend der Ossifikationszone, der „encoche d'ossification“ Ranviers. Kassowitz möchte in ihr nichts anderes sehen, „als ein der Länge nach durch den Schnitt getroffener Gefäßkanal“, während der bei Kaufmann, Stöltzner, Lampe u. a. besonders gut dargestellte Streifen sich als selbst vascularisierter echter Bindegewebsstreifen darstellt. Auch Urtel erklärt ihn entstanden durch aktive Wucherung des Periosts.

Die Schilddrüse hat mikroskopisch (Sumita) sich mit ganz wenigen Ausnahmen stets durchaus normal erwiesen. Analog den bei der Chondrodystrophie beobachteten Mißbildungen wie Polydaktylie, Situs inversus, Septumdefekt, Cystenniere, Uterus bicornis ist in seltenen Fällen eine Struma oder im Gegenteil eine Hypoplasie beobachtet worden, niemals aber ein Befund, der im geringsten auf mangelhafte Funktion hätte schließen lassen.

Verlauf.

Ein jedenfalls sehr großer Prozentsatz aller Fälle von Chondrodystrophie stirbt bereits im 6. bis 9. Fötalmonat, ein weiterer bald nach der Geburt, die wegen des großen Schädels nicht gerade leicht erfolgt. Die bei P. Marie zuerst auftretende Behauptung, die von Nathan fast wörtlich übernommen wird, daß die Chondrodystrophiker zunächst nach der Geburt noch sehr hinfällig seien, nach einiger Zeit aber normale Resistenz erlangen, kann höchstens für das erste Lebensjahr allenfalls gelten, und auch dafür findet sich in dem großen von mir vereinigten Material keine Stütze.

Ich möchte sogar behaupten, daß die lebend geborenen chondrodystrophischen Zwerge sich einer durchaus normalen Gesundheit erfreuen.

Ihre Entwickelung ist im allgemeinen eine normale, Zahnung und statische Funktionen treten nicht selten zur normalen Zeit auf. Nur wo die Knochenaffektion eine sehr hochgradige ist, der Gesundheitszustand resp. Ernährungszustand aus äußeren Gründen ein ungenügender, kann das Gehen gelegentlich recht verspätet erlernt werden. Kassowitz hat verpäteten Fontanellenschluß beobachtet ohne weitere rachitische Symptome, die ja auch dem Wesen der Erkrankung fast entgegenstehen.

Comby will zwar deutliche Rachitis in einem Falle (Traité des mal. de l'enf. 1. S. 972) beim 14 monatigen, total atrophischen Mädchen beobachtet haben, hier aber kann durch Rachitis bedingte Mikromelie vorgelegen haben, wie ich sie in sogar hochgradiger Weise beobachten konnte (Taf. VII, Abb. 4, 5 und 6, Taf. VIII, Abb. 2). Außer Kassowitz macht niemand Mitteilung von sehr verspätetem Fontanellenschluß. Ein Unterschied gegenüber der normalen körperlichen und geistigen Entwickelung, abgesehen vom Knochenwachstum, besteht nicht. Die sexuelle Entwickelung und Potenz pflegt ebenso zur rechten Zeit einzutreten, wie die der Intelligenz.

Das Auftreten der Epiphysenkerne erfolgt dagegen, wie ich gegenüber Kassowitz betonen muß, durchaus unregelmäßig. Ein Blick auf unsere Abbildungen und die oben geschilderten Verhältnisse des Skeletts beweisen, daß einzelne Epiphysenkerne, vor allem die Knochenkerne der Phalangen an Hand und Fuß sehr verfrüht auftreten und mit der Diaphyse verschmelzen können, andere sehr verspätet. Und das an der gleichen Hand! Verhältnisse, wie sie Kassowitz S. 71, Abb. 25*) l. c. abbildet, habe ich in keinem weiteren Falle beobachten oder aus der Literatur feststellen können. Unbeachtet blieb bisher, daß alle Abweichungen von der Norm in beiden Richtungen streng symmetrisch aufzutreten pflegen, wie ich das vielfach an den Radiogrammen anderer Autoren sah und wie es unsere Abbildungen (Taf. V, Abb. 5 und 6, Taf. VI, Abb. 4) eindeutig beweisen! Auch die von mir bisher allein beobachtete Tatsache streng einseitiger Dystrophie, wobei die Wirbel, die Rippen die Extremitäten und das Becken durchaus einseitig erkrankt sind, läßt an einen sehr frühzeitigen Beginn zur Zeit der ersten Anlage denken, etwa am Ende der 3. resp. in der 4. Woche. Im weiteren Verlauf pflegt der Schädel seine großen Dimensionen zu behalten, die Gelenke können durch die anormalen Epyphysen z. T. in der normalen Beweglichkeit behindert werden, was am Hüft- und Kniegelenk, besonders aber am Ellbogengelenk zu behinderter unvollständiger Streckung führen kann. Die anormale Länge der Fibula und Ulna an ihrem medialen Ende wirkt hier beschränkend.

Die bei der Geburt meist sehr tief eingesattelte Nase mit breitem, plattem Rücken erlangt oft eine normale Gestalt durch allmähliches genügendes Wachstum der knöchernen und knorpeligen Nase; der Epicanthus schwindet dann vollständig.

Dagegen pflegt die Lendeneinsattelung zur Zeit des Laufenlernens und später noch zuzunehmen infolge wachsender Horizontalabweichung des Kreuzbeins. Der Beckeneingang erfährt eine immer größere Beschränkung in der sagittalen Richtung, die Conjugata erreicht oft kaum 3—4 Zentimeter beim ausgewachsenen Individuum, das in immer zunehmender Weise in der Norm gegenüber der normalen Körperlänge zurückbleibt.

---

*) Dieser Fall war ein ganz ungewöhnlich leichter, wie er nur ganz selten zur Beobachtung, resp. zur wissenschaftlichen Darstellung gelangt.

Die charakteristische Form der Athletenmuskulatur nimmt in vielen Fällen sehr zu, in andern dagegen bleibt die Hypertrophie der Muskulatur aus, die Obesitas schwindet und die vorher wegen der faltigen, in dicken Wülsten „harmonikaartig" ineinander geschobenen Weichteile der Ober- und Unterschenkel sehr häßlichen Extremitäten erhalten ein, abgesehen von ihrer zwerghaften Kürze, normales Aussehen. Kassowitz zeigt diesen Vorgang in seinen Abbildungen 20 und 21 l. c. in besonders schöner Darstellung.

Bis auf die „Mikromelie" normal, können dann die chondrodystrophischen Zwerge, wie es die Fälle von Boeckh, Breus und Kolisko, Eichholz, Gordon Moir und vor allem Feldmann lehren, das 6. und 7. Jahrzehnt erreichen.

An der Deszendenz hat es den männlichen und weiblichen chondrodystrophischen Zwergen nicht gefehlt, wenn auch die letzteren ausnahmslos nur durch Kaiserschnitt vom lebenden, fast stets normalen Kinde entbunden werden konnten.

Irgendwelche funktionelle Störungen kommen nicht zur Beobachtung, im allgemeinen erweisen sich die chondrodystrophischen Zwerge sogar hervorragend resistent gegenüber Infektionskrankheiten.

Diagnose.

Die Diagnose „Chondrodystrophie" wird beherrscht von dem Mißverhältnis der infolge der primären Störung des Knorpelwachstums verkürzten Extremitäten zum Rumpf, die angeboren ist und bis zum Abschluß des Wachstums dauert. Der chondrodystrophische Zwerg unterscheidet sich also vom echten Zwerg durch dies Mißverhältnis, im Gegensatz zu dessen proportionaler Kleinheit. Vom rachitischen Zwerg unterscheidet er sich dadurch, daß hier aus einem bei der Geburt normalen Körper durch eine nach der Geburt einsetzende Skeletterkrankung ein im Wachstum auch des Rumpfes zurückbleibender wird, bei dem eine einseitige Hemmung des Längenwachstums der allein knorpelig präformierten Knochen nicht vorkommt. Der athyreotische und der kretinistische Zwerg zeigt ähnlich wie der echte Zwerg allgemeinen Zwergwuchs, ebenfalls erst nach der Geburt einsetzend, ohne fötale Erkrankung des primordialen Knorpels, aber ungleichmäßig auftretend und die Proportion des Körpers störend ohne einseitige Mikromelie, sondern im Sinne des Fortbestehens der kindlichen Skelettmaße. Bei ihm, wie beim echten Zwerg, bleiben die epiphysären Knorpel unverbraucht bis ins hohe Alter, während sie beim chondrodystrophischen Zwerg vorzeitig verbraucht werden, bei der Rachitis zuweilen schon bald nach abgelaufener Krankheit. Beim mongoloiden Zwerg beginnt das oft unbedeutende, nur selten hochgradige Zurückbleiben im Längenmaß erst nach der Geburt, meist erst im späteren Kindesalter, nicht selten sich anschließend an ein sogar rasches Wachstum und allein als Ausdruck allgemeiner Degeneration.

	Chondrodystrophie	Athyreosis	Mongoloide Idiotie
Beginn der Erkrankung	In der frühen Fötalzeit	Nach der Geburt	Intrauterin
Erscheinungen bei der Geburt	Maximale	Nicht vorhanden	Teilweise vorhanden
Wesen der Krankheit	Primäre Knorpelstörung	Fehlende Schilddrüse	Degeneration. Erschöpfungsprodukt
Entwicklung der Krankheit	Ohne Schaden für das überlebende Individuum	Körperliche und geistige Degeneration	Zu Zwergwuchs führend; zu Lungenaffektionen disponierend
Prognose	Gut quoad vitam et sanitatem	Ohne Therapie: infaust	Entwicklung und Lebensdauer geschädigt
Schilddrüsenfunktion	Tadellos	Fehlend	Nur ausnahmsweise und vorübergehend anormal
Intelligenz	Normal	Fehlend	Stets mehr oder weniger gestört
Funktionen	Normal	Vielfach gestört	Wenig gestört
Skelett	Angeborene Mikromelie wegen der Knorpelerkrankung bei energischer Ossifikation. Mikromeler Habitus	Allmählicher Zwergwuchs nach der Geburt beginnend, bei Verzögerung der enchondralen u. periostalen Ossifikation. Kindlicher Habitus	Normal, nur unbedeutendes Zurückbleiben im Längenwachstum; normaler Habitus
Periostlamelle (Bindegewebsstreifen)	Fast nie fehlend, oft Diaphyse und Epiphyse trennend	Fast nie und dann nur andeutungsweise peripher vorkommend, an kein. Stelle Querbalken	Nicht vorkommend
Tribasilarsynostose	Prämatur in der Regel	Nie prämatur, sehr verspätet	Normal eintretend
Ossifikationszonen	Extrem unregelmäßig	Äußerst regelmäßig	Normal
Zahnung	Normal	Gänzlich verspätet und unvollkommen, bei Schilddrüsentherapie abnorm rasch	Unregelmäßig, zum degenerativen Gebiß führend
Handskelett	Dreizack, 2. und 3. Finger fast gleich lang. Rückständig neben prämaturer Ossification	Extremste Rückständigkeit	Fast normale Ossifikation. Kleiner Finger charakteristisch
Wesen der Ossifikationsstörung	Unregelmäßiges Knorpelwachstum; vorzeitige Verkalkung. Knochenmark am wenigsten geschädigt, zellreich, frei von Fettmark. Osteoblasten dichte Säume bildend, den Knorpel rasch verbrauchend. Lebhaftester Knochenumbau durch verstärkte periostale und endostale Ossifikation, intensivste Apposition und Resorption. Querschnitt der Diaphyse maschenreich	Ruhender Knorpel ohne jede Verkalkung. Knochenmark schwer geschädigt, früher und stärker als der Knorpel, den es nicht verbraucht. Ganz herabgesetzter Knochenumbau bei noch mehr geschädigter Resorption als Apposition. Querschnitt der Diaphyse: osteosklerotisch. Knochenbalken als Abschluß der Diaphyse statt der Periostlamelle	Normal

Ein „kretinoider Typus“ liegt weder bei der Chondrodystrophie, noch bei der mongoloiden Idiotie vor.

Differentialdiagnostisch zeigen diese drei „kretinoiden Typen“ — wie sie Kassowitz nennt — ein Verhalten, wie es die Zusammenstellung S. 87 etwa wiedergibt.

Komplikationen.

Als eine Komplikation im Sinne einer Mißbildung ist in spärlichen Fällen Polydaktylie (Virchow, Schwarzwäller, Lampe), Lippen-Gaumenspalte (Kaufmann), Cystenniere und Cystenpankreas, Sacklunge, Hüftgelenksluxation (angeborene) (Kaufmann), Kropf (Scholz, Stöltzner), Hydrocolpus und Hydrometra (Kaufmann) beschrieben worden.

Hertoghe glaubte wie Moro einen Dys-Thyreoidismus bei der „Achondroplasie“ annehmen zu dürfen, ohne Grund wie oben gezeigt. Ganz unverständlich ist Marfans Behauptung als Diskussionsbemerkung (Arch. des malad. de l'enf. 2. 1908. S. 78), daß stets die „Achondroplasie“, d. h. die Chondrodystrophie mit Rachitis kombiniert sei. Niemals, wäre zutreffender, zu sagen!

Einmal hat Hochsinger die Komplikation von Chondrodystrophie und mongoloider Idiotie beobachtet. Aber alles das sind bedeutungslose Nebenbefunde, genau wie die zuweilen extreme Adipositas der Haut über der Vorder- und Innenseite der Extremitäten, die keineswegs zum normalen Befund gehört.

Dagegen sind Epicanthus und schmaler Gaumen recht häufig, aber beide mit zunehmendem Alter schwindend.

Therapie.

Abgesehen von orthopädischen und chirurgischen Eingriffen zur Beseitigung störender Skelettveränderungen (hochgradige Verbiegungen des Femur, der Tibia) oder beschränkter Gelenkbewegung ist eine kausale Therapie ausgeschlossen.

Nachtrag.

Wenn hier die Osteogenesis imperfecta aus den oben angeführten Gründen nicht abgehandelt wird, trotzdem auch sie, und zwar im allerhöchsten Grade, zur fötalen, angebornen „Mikromelie“ führen kann, aber durchaus nicht führen muß und immer führt, so geschieht dies, weil ich durch dies Vorgehen dazu beitragen möchte, die durch den von Kassowitz für den chondrodystrophischen Zwergwuchs vorgeschlagenen Ausdruck „Mikromelie“ drohende Verwirrung fernzuhalten. Sicher stellt z. B. Abb. 5 bei Dieterle einen extremsten Fall von „Mikromelie“ dar, wo die Hände kaum den Rippensaum erreichen, wo die obere Körperhälfte sich zur unteren wie 4 : 1 verhält. Aber jede Phokomelie bringt die gleiche Mikromelie zustande; und daß die Rachitis dazu führen kann, haben wir gesehen.

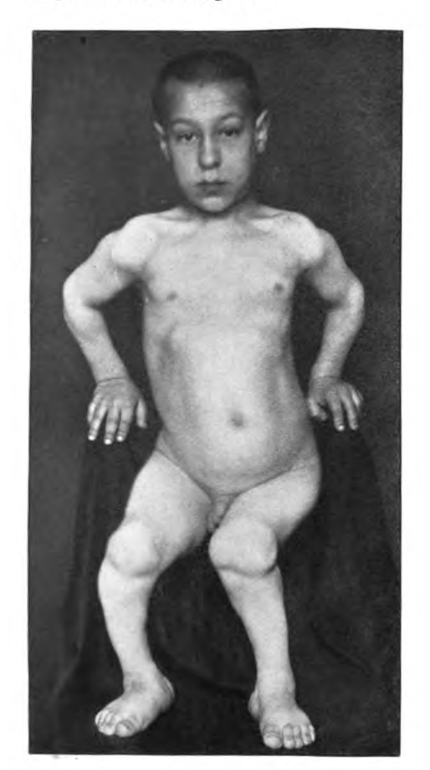


Abb. 1.

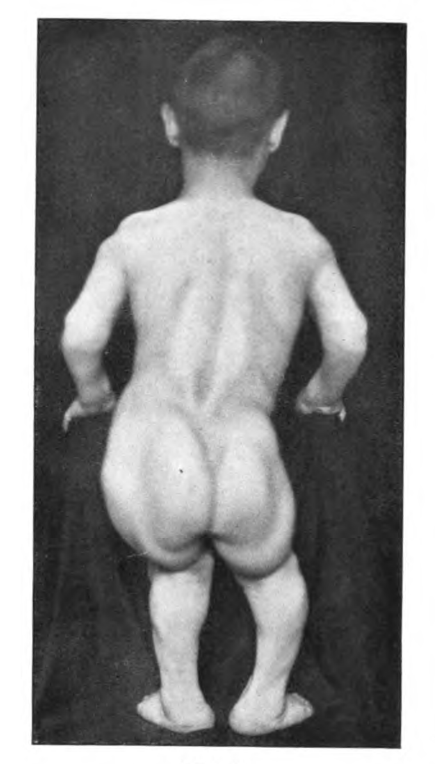


Abb. 2.



Abb. 3.

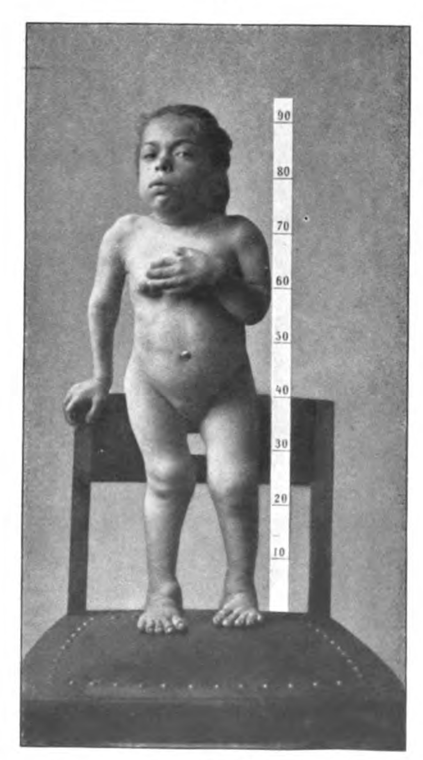
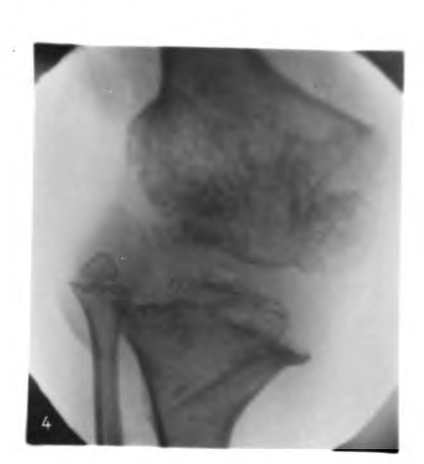


Abb. 4.


1


R
L
2


3

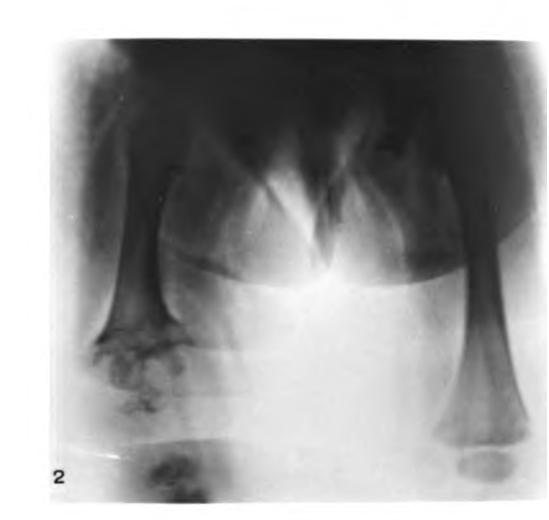

4


5

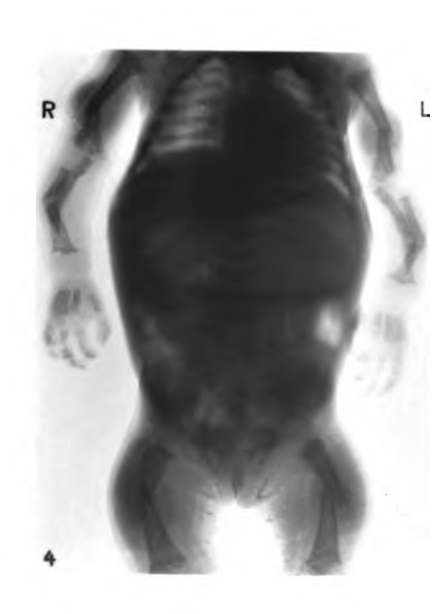

6


1
2
R
3
L
4
R
5
L
6




2


R
3


R
L
4



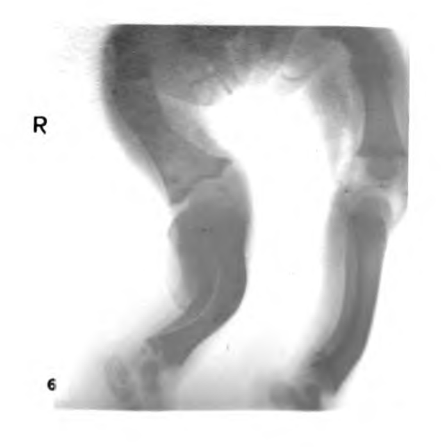

R
6



Abb. 1.



Abb. 2.

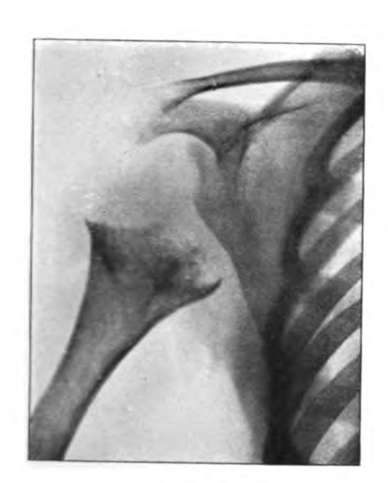


Abb. 3.



Abb. 4.



Abb. 5.

Aber alle diese Fälle symptomatischer „Mikromelie“ haben nichts zu tun mit dem chondrodystrophischen Zwerg, dem Repräsentanten des lebenden Mikromelen. Bei ihm allein spreche man von „Mikromelie“, oder brauche besser dies Wort überhaupt nicht.

Erklärung zu Tafel IV—VIII.

Tafel IV.

Abb. 1. Chondrodystrophie, 13 Jahre alt, Zensen.
„ 2. Derselbe von der Rückseite.
„ 3. Chondrodystrophischer Säugling. Beobachtet von Schloßmann. (Man beachte besonders die Weichteile der Extremitäten und die Hände.)
„ 4. Chondrodystrophie, Frieda W., 13 Jahre.

Tafel V. (Fall Zensen.)

Abb. 1. Schultergürtel.
„ 2. Normaler Schultergürtel eines 13jährigen Knaben zum Vergleich.
„ 3. Ellbogengelenk.
„ 4. Kniegelenk. Man beachte die Fibula.
„ 5 und 6. Rechte und linke Hand. (Man beachte die extreme Symmetrie der chondrodystrophischen Störungen betreffend rückständiger wie vorzeitiger Verknöcherungen.)

Tafel VI.

Abb. 1. Becken von Zensen.
„ 2. Fußgelenk desselben.
„ 3 und 4. Rechter und linker Arm von Frieda W. Wichtig auch hier das Verhalten der Hände.
„ 5. Beine der Frieda W. Kniegelenk!
„ 6. Füße derselben.

Tafel VII.

Abb. 1, 2 und 3. Hemichondrodystrophie.
„ 1. Besonders wichtig das Verhalten der Rippen und Wirbelkörper.
„ 2. Hochgradige Erkrankung des Femur.
„ 3. Ebenso extreme Erkrankung frühsten Datums aller Knochen.
„ 4, 5 und 6. Rachitische Mikromelie.
„ 4. Fraktur aller Röhrenknochen, spontan (?) entstanden mit enormer Callusbildung. (Man vgl. Taf. VIII, Abb. 2.) Callus auch der oberen Rippen.
„ 5. Verhalten der Beine beim Eintritt am 12. III.
„ 6. Zunehmende Mikromelie durch anormale Fixation der Bruchstücke bei extremster periostaler Ossifikation nach 7 Wochen.

Tafel VIII.

Abb. 1. Rachitische „Mikromelie“ der Beine bei 26jähriger Frau mit normalem Thorax und Becken. Die Hände erreichen die Knie (Gegensatz zur Chondrodystrophie).
„ 2. Rachitische Mikromelie. 6monatl. Kind. (Siehe auch Taf. VII, Abb. 4, 5. 6.)
„ 3. Fall „Frangenheim 2“, ebenfalls 13 Jahre. Schulter, Ellbogen und Hand des 13jährigen Knaben. Die Hand ist ungemein rückständig betreffs der Mittelhand, bei weit fortgeschrittener Ossifikation der Phalangealkerne. (Man vgl. Taf. V, Abb. 5 und 6, sowie Taf. VI, Abb. 3 und 4.)

III. Aromatische Arsenkörper.

Von

F. Blumenthal.

Literatur.

1. Michaelis, A., Sitzungsber. u. Abhandl. d. naturforsch. Gesellsch. zu Rostock. Neue Folge. 2. 1910.
2. Blumenthal, Ferdinand, Med. Woche. April 1902.
3. Mouneyrat, Médecine mod. Okt. 1910. Journ. de méd. int. 20. Sept. 1910.
4. Gautier, Soc. de thér. Nov. 1910.
5. Brocq, citiert in dem Vortrag von Gautier, siehe Nr. 4.
6. Bachem, C., Berliner Klin. 22. Jahrg. Okt. 1910. Heft 268.
7. Laveran, Compt. rend. 4. Juli 1904, 30. Jan., 17. April, 10. Juli 1905.
8. Burnet, Rev. de Paris. 15. Febr. 1907.
9. Bericht d. Ver. chem. Werke über Atoxyl. Charlottenburg 1907.
10. Wolferston and Thomas, Brit. Med. Journ. 27. Mai 1905.
11. Mesnil et Nicolle, Ann. Pasteur 1906 u. 1907, und Brimont, Compt. rend. Soc. biol. 1908.
12. Koch, Robert, Deutsche med. Wochenschr. 1906. Nr. 50, und 1907. Nr. 2.
13. — Ebenda. 1907. S. 1991.
14. Laveran, Bull. de l'acad. de méd. 1907. Nr. 9. — Laveran et Mesnil, Ann. Pasteur 1902—11.
15. Grosch, Med. Klin. 1907. Nr. 20.
16. Fusco, Gaz. des hôpit. 1907. Nr. 83.
17. Nocht und Werner, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 34.
18. Iversen, Ebenda. 1911. Nr. 3. — Levaditi und Yamanouchi, Paris 1910. A. Reiff-Heymann, 3 Rue du Four 3. — Iversen, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 15.
19. Babes, Berliner klin. Wochenschr. 1908 u. 1909. Nr. 6. S. 237.
20. Uhlenhuth, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1910 u. 1911, Deutsche med. Wochenschr. 1907—11, Med. Klin. 1909—11, Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte 1907—10, Verhandl. d. deutsch. Kolonialkongresses 1910.
21. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. seit 1907, Berliner klin. Wochenschr. seit 1907. — Ehrlich und Bertheim, Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch. 1907—11, Beiträge zur experimentellen Pathologie und Chemotherapie. Leipzig 1909, Akad. Verlagsanstalt. — Ehrlich und Hata, Die exper. Chemotherapie der Spirillosen. Berlin 1911.
22. Wedemann, Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte 1908.
23. Borchers, Diss. Jena 1910.
24. Eckhardt, Arch. f. Tropenhyg. 1909.
25. Scherschmidt, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 7.
26. Ehrlich, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 13. 1909. Beiheft 6.
27. Lassar, Verhandl. d. med. Gesellsch. zu Berlin. 33. 1902. S. 107. — Blumenthal, Ebenda.
28. Fehr, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 49.

29. Sticker, Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1391.
30. Vassal, J. J. Phil., Journ. of Sc. 4. Febr. 1909. S. 1—8.

Druckfehler-Berichtigung.

Seite	Zeile		
Seite 92,	Zeile 11 v. u.	lies	Newmayer, statt Neumayer.
	„ 13 v. u.	„	Nicolas et Moutot, statt Nicolas et Montot.
„ 97,	„ 1 v. u.	„	proz. Lösungen, statt Proz. der Lösungen.
„ 102,	„ 18 v. o.	„	Äthylhydrocupreins, statt Äthylhydrotupreins.
„ 104,	„ 19 v. o.	„	Suleiman Nouman[97]), statt Suleiman Nouman[47]).
„ 111,	„ 12 v. o.	„	Nephritis, statt Neptritis.
„ 112,	„ 4 v. o.	„	α-Naphtholprobe, statt a-Naphtholprobe.
	„ 17 v. o.	„	α-Naphtholprobe, statt a-Naphtholprobe.
	„ 22 v. o.	„	α-Naphtholprobe, statt a-Naphtholprobe.
	„ 18 v. u.	„	des Atoxyls, statt der Atoxyls.
	„ 7 v. o.	„	Schlafkrankheit, statt Trypanosomen.
„ 113,	„ 16 v. o.	„	α-Naphtholprobe, statt a-Naphtholprobe.
	„ 20 v. o.	„	α-Naphtholprobe, statt a-Naphtholprobe.
	„ 23 v. o.	„	α-Naphtholprobe, statt a-Naphtholprobe.
	„ 23 v. o.	„	α-Naphthylamin, statt a-Naphthylamin.
„ 117,	„ 24 v. o.	„	in denen zum Teil, statt in deren 2. Teil.
„ 119,	„ 14 v. u.	„	Nähe des Chiasma, statt Nähe Chiasma.
„ 123,	„ 15 v. o.	„	anorganischen, statt organischen.
„ 124,	„ 18 v. u.	„	weil man glaubte, auf Grund..., statt weil man auf Grund...
„ 125,	„ 5 v. u.	„	Organotropie, statt Organotrophie.
„ 126,	„ 1 v. o.	„	Organotropie, statt Organotrophie.
„ 126,	„ 2 v. u.	„	der, statt die p-Amidojodphenylarsinsäure.
	„ 15 v. u.	„	0,01 g, statt 0,01 cg.
„ 129,	„ 17 v. o.	„	Quecksilber refraktären, statt Quecksilber in refraktären.
„ 129,	„ 8-10 v. u.	„	...die Syphilis zur Ausheilung zu bringen (Therapia magna sterilans), sich mit Salvarsan allein nicht hat verwirklichen lassen., statt ...die Syphilis zur vollständigen Ausheilung zu bringen (Therapia magna sterilans), sich bisher nicht hat verwirklichen lassen.
„ 130,	„ 10 v. o.	„	Abortiv-, statt Abortio-.
	„ 3 v. u.	„	Pyämie, statt Plämie.
„ 131,	„ 21 v. o.	„	Gonokokken, statt Konikokken.
„ 132,	„ 3 v. o.	„	des Arsens bei der bakteriellen..., statt des Arsens auch bei der bakteriellen.
	„ 4 v. o.	„	Infektion, statt Injektion.
„ 134,	„ 10 v. o.	„	ist, statt war.
„ 137,	„ 8 v. u.	„	wiederholt, statt in einigen Fällen.
„ 139,	„ 13 v. u.	„	summum jus summa injuria, statt summum jus.

heilk. 4. Beiheft 1910. Referat. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 22.
68. Lesser, Derm. Arch. 13. Juli 1910.
69. Miekley, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
70. Blaschko, Derm. Arch. 13. Juli 1909.
71. Boethke, Med. Klin. 1910.
72. Lambkin, Brit. Med. Journ. 1910. Nr. 1.
73. Mamelli, Clin. med. ital. 1909. S. 339.
74. Jacoby, Einführung in die experimentelle Therapie. Berlin 1910. — Jacoby und Schütze, Biochem. Zeitschr. 1909. 12. S. 193.

1

2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

12
13
14

15
16
17
18

19
20

21

22. **Wedemann**, Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte 1908.
23. **Borchers**, Diss. Jena 1910.
24. **Eckhardt**, Arch. f. Tropenhyg. 1909.
25. **Scherschmidt**, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 7.
26. **Ehrlich**, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **13.** 1909. Beiheft 6.
27. **Lassar**, Verhandl. d. med. Gesellsch. zu Berlin. **33.** 1902. S. 107. — **Blumenthal**, Ebenda.
28. **Fehr**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 49.

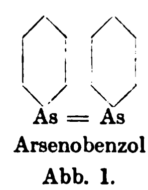
29. Sticker, Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1391.
30. Vassal, J. J. Phil., Journ. of Sc. 4. Febr. 1909. S. 1—8.
31. Laveran, Presse méd. Okt. 1910.
32. M'Kaig, Edinbourg Med. Journ. Dez. 1908.
33. Harms, Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 36. S. 485.
34. Thiroux et Teppaz, Ann. Pasteur. 23. 1909. Heft 3, Compt. rend. Okt. 1908.
35. Eckhardt, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 14. 1910. Nr. 2.
36. Beck, M., Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. 34. 1910. Heft 3.
37. Breinl und Nierenstein, Biochem. Zentralbl. 1910. S. 419. Autoreferat.
38. Laveran, Ann. Pasteur. 22. 1908.
39. Glaubermann, J., Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 36.
40. Iversen, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 33.
41. Morgenroth und Halberstaedter, Acad. d. Wissensch. Berlin 1911. Nr. 2.
42. Nicolle, Cortesi et Levy, Bull. soc. path. 14. April 1911; Christomanos, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 37.
43. Finger, Wiener klin. Wochenschr. 1910.
44. Schilling, Claus, Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 18. 1908.
45. Röhl, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1909.
46. Igersheimer, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 33 und Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 51.
47. Friedberger, Ebenda. 1908, und Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. Nov. 1910.
48. Levaditi et Yamanouchi, Compt. rend. Soc. biol. à Paris. 65 u. 66.
49. Blumenthal, F., und E. Jacoby, Med. Klin. 1907, 1908, und Biochem. Zeitschr. 16. Heft 1.
50. Croner und Seligmann, Med. Klin. 1908, Nr. 17 und Deutsche med. Wochenschr. 1907. Juli.
51. Blumenthal und Navassart, Biochem. Zeitschr. 82. S. 380.
52. Salkowski, E., zit. nach F. Blumenthal, Ebenda. 16. — Welander, Arch. f. Derm. u. Syph. 89. Heft 1.
53. Blumenthal und Herschmann, Biochem. Zeitschr. 10 u. 12.
54. Neven, Inaug.-Diss. Bern 1909.
55. Igersheimer, Graefes Arch. f. Ophth. 71. 1909. Heft 2. — Igersheimer und Itami, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 61. 1909. S. 18.
56. Löffler und Rühs, Deutsche med. Wochenschr. 1907. 1362.
57. Rosenthal, O., Ebenda. 1907. S. 1314.
58. Beck, Max, Zentralbl. f. Augenheilk. Mai 1909.
59. Watermann, Berliner klin. Wochenschr. 1907. S. 1107.
60. Igersheimer, Arch. f. Ophth. 71. Heft 2. — A. Birch-Hirschfeld und G. Köster. 76. Heft 3. — Igersheimer, Arch. f. exper. Path. u. Therap. 61. 1909, Zeitschr. f. phys. Chem. 59.
61. Ehrlich, Zeitschr. f. ärztl. Fortbildg. 1910.
62. Buschke, Med. Klin. 1910. Nr. 50.
63. Fischer, Therap. d. Gegenw. 1910. Heft 9.
64. Finger, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 48.
65. Brandenburg, Med. Klin. 1911.
66. Blaschko, Verhandl. d. Derm. Gesellsch. 1910, und Berliner klin. Wochenschr. 1910.
67. Uhlenhuth, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 25, Zentralbl. f. Parasitenheilk. 4. Beiheft 1910. Referat. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 22.
68. Lesser, Derm. Arch. 13. Juli 1910.
69. Miekley, Deutsche med. Wochenschr. 1909.
70. Blaschko, Derm. Arch. 13. Juli 1909.
71. Boethke, Med. Klin. 1910.
72. Lambkin, Brit. Med. Journ. 1910. Nr. 1.
73. Mamelli, Clin. med. ital. 1909. S. 339.
74. Jacoby, Einführung in die experimentelle Therapie. Berlin 1910. — Jacoby und Schütze, Biochem. Zeitschr. 1909. 12. S. 193.

75. Blumenthal, F., Ebenda. **28.** S. 91.
76. Murphy, Journ. of Amer. Assoc. 24. Sept. 1911.
77. Balzer, Mouneyrat et Maillet, Bull. de Derm. 1909. S. 234.
78. Hallopeau, Acad. de méd. 31. Mai 1910.
79. Milian, Progrès méd. 1910, S. 58.
80. Gaucher, Bull. de la soc. franç. de Derm. et de Syph. 1910. S. 177.
81. Tomasczewski, Beiheft zur Med. Klin. 1911. Nr. 1.
82. Fischer und Hoppe, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 29.
83. Halberstaedter, Therap. Monatsh. 1911. Nr. 1.
84. Hering, Münchner med. Wochenschr. 1911.
85. Knopf und Fabian, Berliner klin. Wochenschr. 1909. S. 99.
86. Die ältere Literatur findet sich in Eulenburgs Enzykl. Jahrb. N. F. 1909. **16.** 7. Jahrg. unter dem Stichwort Atoxyl.
87. Sticker, Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 139.
88. Schleich, Med. Klin. 1907. Nr. 13.
89. Manheimer, Beitr. z. klin. Chir. **72.** 1911. Heft 3.
90. v. Czerny und Caan, Münchner med. Wochenschr. 1911.
91. Heller, Verhandl. d. Ver. f. inn. Med. Nov. 1910.
92. Frenkel und Navassart, Berliner klin. Wochenschr. 24. Juli 1911.
93. Lockemann und Paucke, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 34.
94 Blumenthal, F., Deutsche med. Wochenschr. 1911, und Therap. d. Gegenw. Sept. 1911.
95. Joseph Hirsch, Med. Klin. 1911. Nr. 28.
96. Blumenthal, F., Zeitschr. f. Krebsforsch. 1910, und Med. Klin. 1911. Nr. 30.
97. Suleiman, Nouman (private Mitteilung).
98. Blumenthal, F., Therap. d. Gegenw. Sept. 1911.
99. Uhlenhuth, Experimentelle Grundlagen der Chemotherapie der Spirochätenkrankheiten. Berlin 1911.
100. Lippmann, Deutsche med. Wochenschr. Sept. 1911.
101. Uhlenhuth, Arbeiten a. d. Kais. Gesundh.-Amte. Nov. 1908. **29.** Heft 2.
102. Blumenthal, F., Med. Klin. April 1907. Siehe auch Landsberger, Therap. d. Gegenw. 1907.
103. Moore, Nierenstein and Todd, Ann. of trop. med. and parat. 1907.
104. Breinl und Kingborn, Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 299.
105. Uhlenhuth, Groß und Bickel, Ebenda 1907. Nr. 4.
106. Leisner, Münchner tierärztl. Wochenschr. 1911. Nr. 32.
107. Darier, A., La clinique ophthalmol. 1907. Nr. 11.
108. Schacht, Eddy, Med. Klin. 1908. Nr. 37.
109. Ter-Grigoriantz, Therap. Monatsh. Sept. 1900.
110. Morgenroth und Halberstaedter, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 34.
111. Nicolas et Montot, Französ. Congr. Lyon. Oct. 1911.
112. Eisenberg, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 36.
113. Neumayer, Ther. gaz. **85.** 1911. S. 533.
114. Lucksch, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 20.

Chemie der aromatischen Arsenkörper.

Die grundlegenden Arbeiten über die Chemie der aromatischen Arsenkörper verdanken wir A. Michaelis[1]). Er ging schon im Jahre 1877 von dem Phenylchlorarsin $C_6H_5As.Cl_2$ aus, das durch Einwirkung von Arsentrichlorid auf Quecksilberdiphenyl zuerst erhalten wurde. Bringt man diese Verbindung mit Sodalösung zusammen, so entsteht das Phenylarsenoxyd, die dem Arsentrioxyd entsprechende Phenylverbindung. Die entsprechende arsenige Säure $C_6H_5As.(OH)_2$ ist nicht existenzfähig, doch sind Ester derselben bekannt, die allerdings schon

vom Wasser zersetzt werden. Durch Reduktion dieses Phenylarsenoxyds vermittels phosphoriger Säure oder nascierenden Wasserstoffs entsteht das Arsenobenzol $C_6H_5As = AsC_6H_5$ (Abb. 1). Arsenobenzol



Arsenobenzol

Abb. 1.

ist in Wasser nicht, in Alkohol sehr schwer löslich und wurde von Michaelis mit C. Schulte im Jahre 1881 erhalten. Läßt man auf Phenylchlorarsin Chlor einwirken, so entsteht das Phenyltetrachlorarsin, das mit Wasser die der Arsensäure entsprechende, schöne kristallisierende Phenylarsinsäure bildet. Diese gibt mit konzentrierter Salpetersäure die Nitrophenylarsinsäure, die von Bertheim durch Natriumamalgam zu der entsprechenden Amidosäure reduziert worden ist und die dem Atoxyl isomer ist. Unter dem Namen Atoxyl wurde von mir 1902[2]) eine Verbindung in die Therapie eingeführt, die Béchamp im Jahre 1863 durch Erhitzen von Anilin und arsensaurem Natrium erhalten und die unabhängig davon Landsberger im Laboratorium der Vereinigten chemischen Werke in Charlottenburg 1901 wieder dargestellt hatte. Béchamp hatte diese Verbindung für das Metaarsensäureanilid gehalten. Die Unrichtigkeit dieser Auffassung wurde zuerst von Fourneau dargetan, die vollständige Aufklärung des Atoxyls als das Mononatriumsalz der p-Amidophenylarsinsäure geschah 1906/07 durch Ehrlich und Bertheim. Diese Feststellung ermöglichte, mit dem Atoxyl eine große Anzahl von Reaktionen vorzunehmen und somit zu neuen Körpern zu gelangen. Man darf wohl sagen, daß die Einführung und die chemische Aufklärung des Atoxyls die Grundlage geworden ist für die weitere Entwicklung der Arsentherapie, die durch die glänzenden Untersuchungen Ehrlichs und Bertheims, Uhlenhuths u. a., einen ungeahnten Aufschwung genommen und auf die gesamte Therapie befruchtend gewirkt hat.

Nachdem einmal die Konstitution des Atoxyls festgestellt war, ließen sich die Veränderungen dieser Substanz meist nach den bekannten chemischen Regeln vornehmen.

A. Michaelis in Rostock sagt darüber folgendes: „Die p-Amidophenylarsinsäure läßt sich nun ganz ebenso wie die Phenylarsinsäure reduzieren, es entsteht das Diamidoarsenobenzol $HN_2C_6H_4As = AsC_6NH_2$. Ferner ergibt sich durch Ersetzen der Amidogruppe durch Halogen oder Hydrooxyl nach bekannten Methoden die Halogenphenylarsinsäure und die p-Phenolarsinsäure. Ferner läßt sich ebenfalls in bekannter Weise die Amidogruppe acetylieren und methylieren. In ähnlicher Weise wurden nach der Methode von Béchamp durch Einwirkung von Arsensäure auf andere aromatische Basen zahlreiche homologe und

analoge aromatische Amidoarsinsäuren dargestellt, die sich immer zu den entsprechenden Arsenoverbindungen reduzieren lassen werden. In dieser Weise ist ja auch das Diamidodioxyarsenobenzol $H_2N(OH)C_6H_3As = AsC_6H_3(OH)NH_2$ erhalten worden.

Nach der Patentschrift der Höchster Farbwerke Nr. 224953 wird diese Verbindung dargestellt, indem man die oben erwähnte p. Phenolarsinsäure nitriert und die durch Wasser abgeschiedene Nitrophenolarsinsäure mit Natriumamalgam zu der Amidophenylarsinsäure reduziert. Diese Säure wird dann durch Natriumhydrosulfit zu dem Diamidodioxyarsenobenzol reduziert, das ein fein kristallinisches gelbes Pulver bildet. Das salzsaure Salz dieser Verbindung ist das von den Höchster Farbwerken in den Handel gebrachte Syphilisheilmittel und hat von denselben neuerdings den Namen „Salvarsan" erhalten.

Es ist leicht zu übersehen, daß das große Gebiet der aromatischen Arsenverbindungen ähnliche Körper wie das von Ehrlich-Hata benutzte Syphilismittel erwarten läßt, die vielleicht ähnliche Wirkungen besitzen werden."

Die eben skizzierte Fähigkeit, die Phenylarsinsäure bzw. die p-Amidophenylarsinsäure (Atoxylsäure, Arsanilsäure) zu verändern und so zu allen möglichen Derivaten zu gelangen, ist mit Benutzung der bekannten chemischen Prozesse möglich und hat, nachdem das Atoxyl seine große medizinische Bedeutung erreicht hatte, zu der Herstellung einer Fülle von ähnlichen chemischen Körpern, sei es als Säure, sei es als deren Reduktionsprodukte geführt, von denen wir einige schon genannt haben, weil sie bisher eine medizinische Bedeutung erlangt hatten, so die von Ehrlich dargestellten Derivate des Atoxyls, das Arsacetin und das Arsenophenylglycin, in dem in die Amidogruppe Glykokoll eingeführt und ferner die Säure reduziert worden ist, und schließlich das Salvarsan. Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, in die Prioritätsstreitigkeit zwischen Ehrlich und Mouneyrat[3]) über die Herstellung des als Salvarsan bezeichneten Dioxydiamidoarsenobenzol einzutreten, um so weniger, als chemisch die Erfindung dieser Körper, wie auch Mouneyrat selbst betont, vorauszusehen war. Das gleiche ist übrigens auch der Fall bei anderen Ersatzmitteln des Atoxyls. Mouneyrat hat hier eine Reihe von neuen Körpern geschaffen, indem er die Phenylsulfosäure substituierte $C_6H_5SO_3H$, in der ein Atom Wasserstoff der Amidogruppe NH_2 durch den Rest der Phenylsulfosäure $C_6H_5SO_2$ ersetzt wurde. So sind eine ganze Reihe von Körpern entstanden, deren einfachster unter ihnen die Phenylsulfon-p-Amidophenylarsinsäure ist $C_6H_5SO_2NHC_6H_4AsO_3H_2$. Das Natriumsalz dieser Substanz hat er mit dem Namen Hectine bezeichnet.

In gleicher Weise lassen sich die üblichen Veränderungen durch Substituierung von Chlor, Jod und Brom vornehmen; es lassen sich Silber, Quecksilber, Kupfersalze herstellen usw. Die Bedeutung der Fortschritte auf diesem Gebiet besteht aber nicht nur in der chemischen Leistung, sondern mehr noch in der Aufklärung wichtiger biologischer und pharmakologischer Tatsachen und

in der systematischen Vervollkommnung der Therapie auf Grund dieser Tatsachen.

Daher habe ich keine Veranlassung, an dieser Stelle weiter auf die Chemie dieser Körper einzugehen.

Neuere Entwicklung der Arsentherapie.

Obwohl das Arsen wegen seiner hervorragenden Wirksamkeit auf alle Prozesse der Haut und auf die Blutbildung seit alters her in der Medizin angewandt wird, ist trotzdem die Arsentherapie bis Ende des vorigen Jahrhunderts auf die anorganischen Arsenpräparate, auf die arsenige Säure und die Arsensäure beschränkt geblieben. Zwar hatte Bunsen schon in den 80er Jahren die Kakodylsäure beschrieben und empfohlen, aber diese Empfehlung war ungehört verhallt, und auch die von Michaelis in Rostock von 1877 an dargestellten Phenylarsinsäuren, ihre Derivate und Reduktionsprodukte (Arsenobenzol), fanden keine Anwendung in der Medizin. Es ist sicherlich ein Verdienst A. Gautiers[4]), von neuem auf die Ungiftigkeit der Kakodylate hingewiesen und ihre Verbreitung in der Therapie durchgesetzt zu haben. Im wesentlichen blieb ihre Verwendung auf die Hautkrankheiten beschränkt. Ferner wurden sie als roborierende Mittel in Anwendung gezogen, und in einzelnen Fällen von bösartigen Krankheiten, insbesondere von Leukämie und Sarkom, empfohlen. Auch bei der Syphilis haben die Kakodylate Verwendung gefunden, aber weniger um die eigentlichen Krankheitsprozesse zu bekämpfen, sondern mehr um der Anämie und Kachexie, die häufig mit der Syphilis vorgesellschaftet sind, Einhalt zu tun.

Doch verdient erwähnt zu werden, daß Brocq[5]) schon 1902 die kakodylsauren Salze bei der sogenannten malignen Form der Syphilis wirksam fand, wo Quecksilber versagt hatte.

Einzelne Autoren allerdings behaupten neuerdings, daß sie mit den Kakodylaten dieselben spezifischen Erfolge bei der Lues erzielen, wie sie vom Atoxyl, ja sogar vom Salvarsan berichtet werden. So gab Murphy[76]) Natrium kacodylicum in Dosen von 0,05—0,2 subcutan. Aus den Primäraffekten sollen die Spirochäten innerhalb von 48 Stunden verschwinden; nach 24 Stunden hatte die Induration abgenommen und nach 72 Stunden war der Primäraffekt zu einem kleinen weichen Ulcus geworden. Ebenso heilten die Schleimhautplaques nach 24—48 Stunden. Größere Ulcerationen am Pharynx und Gaumen schlossen sich nach 3 bis 6 Tagen.

In eine neue Ära aber trat, wie C. Bachem[6]) sagt, die Arsentherapie durch die Einführung des Atoxyls in den Heilschatz. Diese geschah im Jahre 1902 auf Grund meiner Versuche an Kaninchen, Hunden und Menschen[2]). Sie veranlaßten dann Lassar[27]), das Präparat in der Dermatologie zu versuchen. Vielfach wird die Ansicht verbreitet, daß Atoxyl einem Zufall diese Einführung in die Medizin verdanke. Es war nicht nur ein glücklicher Griff. Der Gedanke, es in der Medizin anzuwenden, wurzelte in der Tatsache, daß die Derivate

des Anilins eine ganz besondere therapeutische Wirkung gezeigt hatten; so ist das Acetanilid das bei weitem am stärksten wirkende antifebrile Mittel.

Als ich im Jahre 1901 durch zahlreiche Tierversuche an Kaninchen und Hunden festgestellt hatte, daß mit dem Atoxyl ca. 40 mal soviel Arsen in den Organismus eingeführt werden konnte, als mit der gewöhnlich angewandten Solutio Fowleri, empfahl ich das Präparat in der Idee, daß, wenn das Arsen imstande sei, im Organismus die Wirkungen zu entfalten, die man bis dahin von ihm nur vermutete, diese beim Atoxyl zutage treten müßten.

„Eine ausgedehnte Anwendung dieses Präparates auch in der inneren Klinik wird zu entscheiden haben, ob in der Tat die Zufuhr weitaus größerer Dosen Arsen, als dies mit den bisherigen Präparaten möglich war, geeignet ist, ein wichtiger therapeutischer Faktor auch bei der Behandlung innerer Krankheiten zu sein.“ Aus diesen Worten geht klar hervor, daß ich mir völlig bewußt war, durch die Empfehlung des Atoxyls einen wichtigen Schritt vorwärts zu tun.

Das Atoxyl schien sich bei den Hautkrankheiten überall da in gleicher Weise zu bewähren, wo früher die arsenige Säure und die Kakodylate angewandt worden waren (Lassar u. a.). Aus der großen Literatur will ich nur hervorheben, daß schwerste Fälle von Psoriasis und Pemphigus, die allen andern Arsenpräparaten getrotzt hatten, der Heilung durch Atoxyl zugeführt werden. Aber ein ganz neues Feld wurde der Therapie erschlossen, als die Atoxylbehandlung bei den Trypanosomenkrankheiten und Spirillosen eingeführt wurde. Auch hier ist die historische Darstellung meist recht wenig korrekt.

Im Jahre 1904 hatte Laveran[7]) mitgeteilt, daß nach Feststellungen von Lingard arsenige Säure auf die Trypanosomen der Schlafkrankheit schädigend wirkt. Aber er hatte zu gleicher Zeit nur geringe Hoffnung, daß diese sich zur Therapie eignen würde; weder prophylaktische noch therapeutische Behandlung mit arseniger Säure war von Nutzen gewesen, und es bestand noch immer das Problem, wie Burnet[8]) sagt, für die Schlafkrankheit das Chinin oder Quecksilber zu finden. Das oft angewandte Acidum arsenicosum mit seinen Ersatzpräparaten und auch das von Ehrlich empfohlene Trypanrot hatten keinen erheblichen Nutzen gebracht[8]). Erst Wolferston und Thomas in Liverpool[10]) glückte es, den entscheidenden Schritt vorwärts zu tun, als sie die spezifische Wirkung des Atoxyls auf die Trypanosomen entdeckten. Mesnil und Nicolle[11]), Thomas und Breinl und namentlich Ayres Kopke bestätigten bei Tieren und schlafkranken Menschen die heilende Wirkung des Atoxyls. Diese Entdeckungen, insbesondere von Thomas und Mesnil und Nicolle, sind um so wichtiger, als bis dahin allgemein die Bekämpfung der Trypanosomen durch Farbstoffe versucht wurde. Insbesondere hatte Ehrlich in dieser Richtung gearbeitet. Robert Koch[12]) hat dann bekanntlich Atoxyl in ausgedehntem Maße bei

der Schlafkrankheit in Gebrauch gezogen und von ihm berichtet, daß wir in dem Atoxyl ein Mittel besitzen, das „ein ähnliches Specificum gegen die Schlafkrankheit zu sein scheint, wie das Chinin gegen die Malaria". Dagegen hatte R. Koch mit arseniger Säure, Nucleogen, Arsenferratin, dem Ehrlichschen Trypanrot und Afridolblau (Dichlorbenzidin) keine Erfolge. Wenn auch das Trypanrot bei Tieren allein und in Verbindung mit Atoxyl wirkte, „so ist doch nach unseren Erfahrungen beim Menschen wohl kaum ein Nutzen zu erwarten", so lautete die Ansicht Kochs. Durch die begeisterte

NH_2

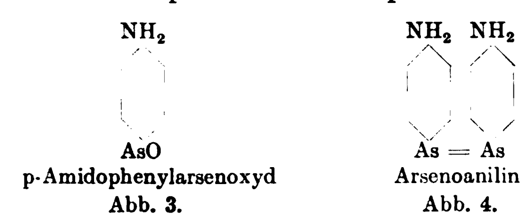
$As{<}^{ONa}_{OH} + 4\,H_2O$
$\|$
O

Atoxyl

Abb. 2.

Empfehlung eines Forschers wie Robert Koch[13]) wurde das Atoxyl mit einem Schlage das populärste Arsenpräparat und nunmehr auch bei allen anderen Trypanosomenkrankheiten angewandt. Mesnil, Nicolle und Aubert und insbesondere Laveran haben dann gezeigt, daß von den Arsenpräparaten das Atoxyl das wirksamste ist, das definitive Heilungen schon nach einer einzigen Einspritzung erkennen ließ.

Kurze Zeit darauf wurde zuerst von Uhlenhuth[20]) und Mesnil die bemerkenswerte Tatsache festgestellt, daß Atoxyl im Reagensglas die Trypanosomen nicht im geringsten beeinflußt*). Ehrlich[21]) konnte dann zeigen, daß eine Wirkung im Reagensglas nur dreiwertigen Arsenverbindungen, also der arsenigen Säure und den Reduktionsprodukten des Atoxyls, dem p-Amidophenylarsenoxyd und dem Arsenoanilin zukam. Dies veranlaßte Ehrlich, die Überlegenheit der dreiwertigen Arsenpräparate gegenüber den fünfwertigen zu betonen und ferner die Theorie aufzustellen, daß Atoxyl bzw. die fünfwertigen Arsenikalien im Körper zu den entsprechenden dreiwertigen



p-Amidophenylarsenoxyd
Abb. 3.

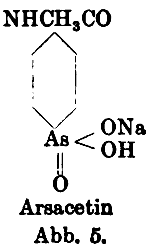
Arsenoanilin
Abb. 4.

reduziert würden. Beides ist aber keineswegs erwiesen. Ferner hatte Ehrlich entdeckt, daß im Tierkörper die Trypanosomen, welche durch Behandlung mit Atoxyl nicht abgetötet wurden, atoxylfest geworden waren, d. h. auf neue Einspritzungen von Atoxyldosen nicht

*) M. Jacoby und A. Schütze fanden eine solche erst in $2^1/_2$- bis 5 prozentigen Lösungen. Uhlenhuth vermißte sie sogar in 8 Proz. der Lösungen.

mehr reagierten. Diese atoxylfesten Trypanosomen reagierten aber noch auf andere Arsenikalien, z. B. auf die acetylierte Atoxylverbindung, die Ehrlich Arsacetin nannte, und nachdem sie auch gegen diese Verbindung fest geworden waren, reagierten sie noch auf dreiwertiges Arsen, z. B. arsenige Säure und Arsenophenylglycin. Diese Feststellung veranlaßte Ehrlich, der Herstellung der acetylierten und reduzierten Produkte seine besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden, zumal sich bei Mäusen das acetylierte Produkt (Arsacetin) als sehr viel weniger giftig als das Atoxyl erwiesen hatte.

Durch die Einführung des Acetylrestes in die Amidogruppe des Atoxyls, wie sie von Ehrlich und Bertheim zuerst vorgenommen wurde — nach Analogie der Einführung des Acetylrestes in das Anilin — entsteht das Arsacetin*) (acetyl-p-amidophenylarsinsaures Natrium), von dem Ehrlich sagt: „Mit Hilfe dieser Verbindung ist es uns sogar möglich, eins der schwersten Heilprobleme zu lösen. Mäuse,



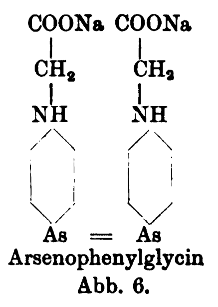
Arsacetin
Abb. 5.

die mit unserem virulentesten Stamm infiziert sind und unbehandelt nach 3 Tagen starben, können in $^2/_3$ der Fälle 12—14 Stunden vor dem Tode mit diesem Mittel geheilt werden; solche Heilresultate sind in der Literatur noch nie verzeichnet worden.“ Neben dieser eminenten Wirksamkeit wurde dem Präparat noch seine Ungiftigkeit im Vergleich zum Atoxyl nachgerühmt. Sie ist für kleinere Versuchstiere, Mäuse, Ratten, Kaninchen, zwei- bis dreimal größer als die des Atoxyls. Die Erblindungen, die beim Atoxyl beobachtet wurden, sollten ganz ausbleiben. Leider hat sich nun die bei kleineren Tieren von Ehrlich beobachtete, ganz besonders hervorragende therapeutische Wirkung bei größeren Tieren und Menschen nicht bestätigt. So fand Harms beim Hunde nach Naganainfektion nur geringe Wirkung. Beim Menschen sah man nach Arsacetin mindestens in dem gleichen Prozentsatz Erblindungen wie beim Atoxyl. Ferner ruft es heftige Nierenreizungen hervor (Heymann und Borchers[23]), so daß es beim Menschen keineswegs für weniger giftig als das Atoxyl angesprochen werden kann. Leider entsprach auch seine Wirksamkeit bei der Schlafkrankheit des Menschen nicht den enthusiastischen Erwartungen; es wirkte keineswegs besser als das Atoxyl, sondern nach Eckhardt[24]) muß seine Wirkung als eine schwächere bezeichnet werden. Wir kommen daher zu dem Ergebnis, daß Arsacetin beim Menschen weder wirksamer noch weniger giftig ist als das Atoxyl. Damit

*) Arsacetin ist in Wasser leicht löslich. Maximaldosis für den Menschen 1,0 g.

fällt auch die Ansicht, daß das Essigsäureradikal bei der Verankerung der Trypanosomen eine erhebliche Rolle spielt.

Auch das Arsenophenylglycin*) hat beim Menschen nicht gehalten, was es im Tierexperiment versprach. In dieser Verbindung ist die Arsensäure völlig reduziert, so daß das Arsen dreiwertig ist.



Arsenophenylglycin
Abb. 6.

Obwohl einige Berichte (v. Raven) für dieses Präparat bei der Behandlung der Schlafkrankheit günstig lauten, so ist das Gesamtergebnis der im Kaiserl. Gesundheitsamt eingelaufenen Mitteilungen aus den Deutschen Kolonien nichts weniger als befriedigend (Uhlenhuth[30]).

Erstens ruft das Arsenophenylglycin ebenfalls schädliche Wirkungen auf das Auge hervor (Erblindungen), zweitens hat es vor allem wegen der lokalen Beschwerden und wegen seiner geringeren Wirksamkeit das Atoxyl bei der Schlafkrankheit nicht verdrängen können. So berichtet Scherschmidt[25]): Nachdem anfänglich in der gleichen Dosierung und Art wie beim Atoxyl vorgegangen war, zweimal 0,5 g subcutan an zwei aufeinander folgenden Tagen im Monat, in toto 2 g, ging man zu höheren Dosen über, da die erwarteten Erfolge vollständig ausblieben. Es wurde 1,5 g der Substanz an zwei aufeinander folgenden Tagen gegeben, und in einigen besonderen Fällen auch 2 g. Als Injektionsstelle für die meist 10proz. Lösung wurde vorwiegend die Haut zwischen den Schulterblättern benutzt. Bei 33 Kranken kam es einmal zur Abscedierung, gewöhnlich stellten sich starke Schwellungen ein, die das Allgemeinbefinden beeinträchtigten. Ferner traten Magenschmerzen, Hautjucken und Ausschlag auf. All dies hätte Scherschmidt gern in den Kauf genommen, wenn das Mittel in frischen Fällen sich wirksamer gezeigt hätte. Ebensowenig trat eine Wirkung ein auf die mehr oder weniger atoxylfesten Stämme, indem unter 6 früher mit Atoxyl behandelten Patienten bei 4 die Trypanosomen wiederkehrten, bei den beiden andern gelang zwar nicht der Nachweis im Blut, doch verschlechterte sich ihr Zustand. Von 25 nicht vorbehandelten, meist leichten Kranken zeigten nur 3 nach Arsenophenylglycin eine Besserung insofern, als die Drüsenschwellung wieder zurückging und während der Beobachtungszeit Trypanosomen nicht wieder gefunden wurden. Bei 6 erschienen die Parasiten wieder im Blut, bei 5 traten Symptome der Schlafkrankheit unter Verschlechterung des

*) Arsenophenylglycin ist zersetzlich, in Wasser leicht löslich. Maximaldosis beim Menschen 0,8 g.

Allgemeinzustandes wieder ein; 11, darunter 8 Leichtkranke, starben. Wenn man bedenkt, daß von den Leichtkranken mit oder ohne Behandlung in so kurzer Zeit sonst nur ein ganz geringer Bruchteil stirbt, so ist das Resultat der Therapia magna sterilisans nicht ermutigend. Wichtig ist, daß ein Teil der Fälle, die sich unter Arsenophenylglycin verschlechterten, noch durch Atoxyl gerettet werden konnte, das sich nicht nur in diesen Fällen, sondern auch sonst dem Arsenophenylglycin an Wirksamkeit und geringerer Giftigkeit weit überlegen zeigte.

Auch mit dem Salvarsan sind Versuche bei Tieren und bei Menschen angestellt worden. Laveran[31]) hat Meerschweinchen mit dem Trypanosoma gambiense infiziert, und als die Parasiten im Blut nachzuweisen waren, die Behandlung mit Salvarsan begonnen. Die Trypanosomen verschwanden zwar schnell aus dem Blute, kamen aber nach 15—17 Tagen wieder. Laveran betrachtet das Salvarsan auf Grund dieser Versuche keineswegs als dem Atoxyl überlegen. Es dürfte demnach der Satz Uhlenhuths, den er auf dem letzten Kolonialkongreß im Oktober 1910 ausgesprochen hat, zu Recht bestehen, daß in der Behandlung der Schlafkrankheit bisher das Atoxyl sich als bestes Mittel bewährt hat.

Auch bei der Kala-Azarkrankheit fand M'Kaig[32]) eine ausgezeichnete Wirkung des Atoxyls. Dagegen war das Salvarsan, sowohl intramuskulär wie intravenös gegeben, völlig unwirksam (Nicolle, Cortesi und Lévy; ferner Christomanos[42]). Damit dürfte die Behauptung, daß die dreiwertigen Arsenverbindungen den entsprechenden fünfwertigen überlegen seien, für die Schlafkrankheit und andre Trypanosomenkrankheiten nicht gelten.

Wenn auch das Atoxyl bei der Trypanosomenkrankheit im allgemeinen sich bisher als unübertroffen gezeigt hat, so sind es doch nur die leichteren und früh behandelten Fälle, die sicher und definitiv in Heilung übergehen; in den mittelschweren kommt es häufig und in den schweren fast immer zu Rezidiven. Es bestand daher sehr frühzeitig das Bestreben, das Atoxyl mit anderen wirksamen Mitteln zu kombinieren. Die Kombinationstherapie führte dahin, es entweder gleichzeitig mit andern Arsenikalien oder mit andern trypanociden Mitteln zu verbinden. So wurde die arsenige Säure vielfach angewandt, nachdem Löffler und Rühs[56])*) und O. Rosenthal[57]) ihre Wirksamkeit gegen die Trypanosomen und Spirochäten, und Babes bei der Pellagra erprobt hatten. Aber die Resultate waren nicht besser als mit Atoxyl allein (Claus Schilling[44]). Die Lösung wirkte zwar im Tierversuch beim Meerschweinchen gut prophylaktisch und ergab auch im Tierexperiment gute Heilerfolge, aber naganakranke Pferde konnten nicht geheilt werden (Harms[33]). Dann wurde das Arsentrisulfid von Laveran, Thiroux und Teppaz[34]) und Claus Schilling[44]) in Verbindung mit Atoxyl angewandt. Es gelang ihnen, mit Trypanosomen

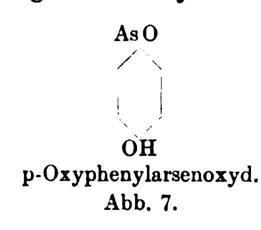
*) Die arsenige Säure wird per os, Atoxyl subcutan gegeben.

infizierte Pferde durch eine gemischte Behandlung dieser beiden Arsenikalien zur Heilung zu bringen, wobei das Arsentrisulfid per os und das Atoxyl subcutan gegeben wurde. Auch Eckhardt[35]) kombinierte verschiedene Arsenikalien, wobei die Kombination von Atoxyl mit Arsenophenylglycin den besten Erfolg zeigte. Dann folgten mehrere Arbeiten über die Kombination von Atoxyl mit Antimon und mit den Ehrlichschen Farbstoffen Trypanrot usw.

Andere Derivate des Atoxyls hat M. Beck[36]) zur Heilung der menschlichen Trypanosomiasis untersucht. Als unbrauchbar zeigten sich im Tierversuch arsenige Säure, p-jodphenylarsinsaures Natrium, Arsenoanilinchlorhydrat, das zwar trypanocid wirkte, aber der Atoxylwirkung keineswegs auch nur annähernd gleich kam. Atoxylsaures Quecksilber wirkte günstig bei Kaninchen, ungünstig bei Mäusen. Acetylatoxylsaures Quecksilber war auffälligerweise ganz unwirksam. Das Kupfersalz der p-amidophenylarsinsäure war wirksam, aber giftig; besseres leistete ihre Ferroverbindung, während die Ferriverbindung ebenso wie die Mangan- und Aluminiumverbindung sehr giftig und erfolglos war. Verbindungen mit Wismut und Antimon wirkten recht günstig.

In gleicher Weise wurden einzelne Arsenikalien von Breinl und Nierenstein[37]) geprüft, die sich jedoch ebenfalls dem Atoxyl nicht überlegen zeigten. Desgleichen prüfte Uhlenhuth eine Anzahl von Arsenkörpern und Quecksilber- und Silberpräparaten, jedes für sich, ohne wesentlichen Erfolg.

Die gemischte Behandlung von Atoxyl mit Quecksilbersalzen (Quecksilberbijodid oder Sublimat) hat bei den mit Trypanosomen infizierten Meerschweinchen und Eseln nach den Untersuchungen von Moore, Nierenstein, Todd, Breinl und Laveran gute Resultate gegeben, letzterem 3 Heilungen bei 12 Meerschweinchen[38]). Das Arsentrisulfid in kolloidaler Lösung gab, wie oben erwähnt, Laveran bei der Einführung per os und abwechselndem Gebrauch von Atoxyl in subcutaner Einspritzung die besten Resultate; 7 Meerschweinchen wurden mit dieser Methode behandelt, 7 Heilungen wurden konstatiert. Die Medikamente wurden abwechselnd angewandt in einem Zwischenraum von 24—48 Stunden, das Atoxyl in der Dosis von 2 cg 5 Dosen und das Auripigment in Dosen von 9—18 cg bei Meerschweinchen von ungefähr 500 g. Die Behandlung des Auripigments per os ist derjenigen der subcutanen Einspritzung vorzuziehen, da diese lokale Störungen hervorruft. Die gemischte Behandlung von Atoxyl in subcutanen Dosen mit Jodarsenik gab weit schlechtere Resultate als die Behandlung von Atoxyl und Auripigment. Auch die



p-Oxyphenylarsenoxyd.
Abb. 7.

subcutane Behandlung des Atoxyls verbunden mit der Darreichung von arseniger Säure per os gab nicht so gute Resultate, um so mehr als die arsenige Säure sehr giftig ist. Laveran und Thiroux empfehlen daher die gemischte Behandlung von Atoxyl mit Auripigment.

Die im Ehrlichschen Institut untersuchten Arsenikalien reagierten in folgender Weise gegen die Trypanosomen (Neven[54]):

Natronsalz der Paraoxyphenylarsinsäure erst in 5proz. Lösung.
Paraoxyphenylarsenoxyd sehr stark.
Diaminophenylarsenoxyd sehr stark.
Dimethylarsanilsäure*) sehr schwach.
Pyrrolderivat des Arsanilats*) sehr schwach.
Trithioamidophenylarsinsaures Natrium schwach.
Carbamidophenylsulfarsinsaures Natrium schwach.

Die besten Erfolge erzielte Uhlenhuth durch Kombination von Atoxyl mit Enésol, Sublimat und mit einem Antimonatoxyl (Beck[36]).

In neuerer Zeit haben Morgenroth und Halberstädter[41]) die trypanocide Wirkung der Chininkörper, insbesondere des Hydrochinins und des Äthylhydrotupreins[110]) entdeckt. Eine Kombination dieser Körper ist bisher nur vergebens mit Arsacetin, dagegen nicht mit Atoxyl versucht worden.

Bei der Behandlung der Malaria zeigte sich nach Grosch[15]) das Atoxyl gerade in Fällen wirksam, in denen Chinin nicht recht wirkte. Auch Fousco[16]) kam auf Grund seiner Fälle zu folgendem Ergebnis: „Es scheint indessen, als ob das Atoxyl auch gegen das Plasmodium der Malaria eine spezifische Wirkung besitzt, und es scheint ferner, daß diese Wirkung in den Fällen sich äußert, in denen Chinin keinen oder nur geringen Erfolg hatte.“ Später haben dann andere Forscher, besonders Vassal[30]), das Atoxyl mit Erfolg mit Chinin kombiniert. Sie fanden, daß weder das eine noch das andere Mittel, allein gegeben, den gleichen sicheren Effekt ausübt wie die Kombination. Schacht[108]) berichtet, daß Atoxyl sich „geradezu glänzend bewährt hat“ in 5 Fällen von Anämie nach Malaria. Ter-Grigoriantz[109]) rühmt insbesondere seine Wirkung bei der lavierten Form.

Nach Versuchen von Nocht[17]), Iversen[18]) und anderen kommt dem Salvarsan ebenfalls eine hervorragende Wirkung auf die Malaria zu. Intravenöse Injektionen von 0,5 coupierten bei der Tertiana die Krankheit, ohne in der allerdings nur kurzen Beobachtungszeit in den meisten Fällen Rezidive eintreten zu lassen. Bei der Tropica dagegen versagte Salvarsan; auch hier wird von einigen Forschern die Kombination von Salvarsan mit Chinin betont.

Auf Grund dieser Angaben scheint das Salvarsan, intravenös gegeben, dem Atoxyl bei der Malaria weit überlegen zu sein, obwohl genauere Vergleichsversuche mit intravenösen

*) Arsanilat ist eine von Ehrlich gewählte Bezeichnung für Atoxyl; sie entspricht seiner chemischen Konstitution. Das Soamin der Engländer ist ebenfalls identisch mit Atoxyl.

Atoxyldosen nicht vorliegen. Immerhin wird man in den Fällen, in denen man sich vor der intravenösen Anwendung des Salvarsans scheut, mit Aussicht auf Erfolg zu der kombinierten Atoxyl-Chininbehandlung greifen können, wobei das Hydrochinin besondere Berücksichtigung verdient.

Bei der Pellagra hat Babes[19]) schon nach geringen Dosen von Atoxyl häufig Heilung in wenigen Tagen oder Wochen durch 2—3 mal in Zwischenräumen von 5—7 Tagen wiederholte Dosen von 0,1 g gesehen, ja selbst eine einmalige Dosis führte oft zum Verschwinden aller Pellagrasymptome. Selbst die schwersten akuten Formen besserten sich in wahrhaft „staunenswerter Weise".

Babes kombinierte dann nach Löffler die Atoxylbehandlung mit arseniger Säure. Die Kranken wurden so behandelt, daß sie zunächst eine Einspritzung von 0,5 g Atoxyl bekamen, ferner 1—5 mg arseniger Säure in Pillen und Einreibung der gesunden Hautstellen mit 5 g einer Salbe, die 1 zu 50 Arsensäure enthielt. Manche leichtere Kranke bekamen eine einzige derartige kombinierte Dosis, bei anderen wurde dieselbe am nächsten Tage wiederholt, bei schwereren Kranken wurde dieselbe nach einer Woche an zwei folgenden Tagen von neuem angewandt. Babes sagt:

„Es folgt aus diesen Beobachtungen, daß in allen 14 Fällen von Pellagra, bei Kindern und Erwachsenen in akuten und chronischen Fällen, ausnahmslos infolge einer 1—4 maligen Verabreichung von 0,5 g Atoxyl in Injektionen und 4 mg arseniger Säure innerlich, sowie Einreibung einer arsenhaltigen Salbe Heilung nach 6—28 Tagen eintrat. Die Heilung erfolgte in 6—10 Tagen in 7 Fällen, in 10—28 Tagen in 7 Fällen, indem alle Symptome der Krankheit verschwanden und während mehrerer Monate nicht mehr auftraten.

„Die Tatsache, daß diese hohen Arsenikdosen auch von Kindern von 18—20 kg Gewicht gut vertragen werden, berechtigt uns in der Folge bei Erwachsenen zu noch höheren Dosen überzugehen, was offenbar die Behandlung noch wirksamer gestalten wird, indem dieselbe sich dann den durch Löffler erzielten Resultaten bei Trypanosomen-Krankheiten nähern dürfte.

„Diese Resultate sind um so auffälliger, als mehrere der Kranken seit 5—20 Jahren an Pellagra litten und trotz öfterer und langer Spitalbehandlung höchstens vorübergehend gebessert, nicht aber geheilt werden konnten."

Die ersten, welche die spirillocide Wirkung des Atoxyls erkannten, waren Uhlenhuth, Groß und Bickel im Jahre 1907[105]). Ihre Untersuchungen über die heilende Wirkung dieses Körpers bei der Hühnerspirillose sind um so wichtiger, als Breinl und Kinghorn[104]) früher dem Präparat jede spirillocide Wirkung abgesprochen hatten.

Auf Veranlassung von Uhlenhuth ist das Atoxyl zuerst bei der Rekurrenzbehandlung von J. Glaubermann[39]) versucht worden. Dieser wandte Atoxyl in 20proz. Lösung an und gab in den ersten

30 Fällen nur kleine Dosen (3,0—8,5 ccm der 20proz. Lösung in 7 bis 14 Tagen). Der Verlauf war bei diesen nicht wesentlich verschieden von den nicht behandelten Fällen.

Bei weiteren 40 Fällen kamen höhere Dosen zur Anwendung (9,0—23,0 ccm der Lösung in 7 bis 14 Tagen). Glaubermann sagt zunächst über die Atoxylanwendung folgendes: „Vor allem muß konstatiert werden, daß meine 70 Fälle nicht die mindesten Anzeichen von Arsenintoxikation darboten, ungeachtet dessen, daß in den letzten 40 Fällen ziemlich große Dosen eingespritzt wurden."

„Die Behandlungsergebnisse der 40 Fälle waren weit günstiger als die ersten 30. Der Prozentsatz der Kranken mit nur einem Anfall betrug 68 (bei den unbehandelten 13); die Dauer des zweiten Anfalls (wo er überhaupt auftrat) in Stunden bei den ersteren im Mittel 48, bei den letzteren 88."

„Es würde also bedeuten, daß wir im Atoxyl ein gutes verläßliches Mittel besitzen, um einerseits dem zweiten Anfall vorzubeugen, andererseits ihn, falls er sich dennoch einstellen sollte, um 48 Stunden zu verkürzen." Bei dem asiatischen Recurrensfieber hat Suleiman Nouman[47]) ausgezeichnete Erfolge mit Atoxyl gesehen.

Noch bessere Erfolge als das Atoxyl gibt nach Iversen[40]) das Salvarsan. Dieses ist imstande in einer Dosis von 0,3—0,5 intravenös innerhalb 7—14, spätestens 20 Stunden den Anfall zu coupieren und in 92 Proz. aller Fälle einen weiteren Anfall zu verhüten. Die Spirochäten verschwinden innerhalb 4—10 Stunden aus dem Blut.

Nach diesem Autor soll es mit Salvarsan in vielen Fällen gelingen, durch eine einzige Dosis die Krankheit zu coupieren (Therapia magna sterilisans) und in fast allen Fällen möglich sein, durch zwei Dosen die Krankheit definitiv zu beseitigen. Allerdings liegen auch bei der Rekurrenzkrankheit die Verhältnisse für ein parasicides Mittel insofern am günstigsten, als die Krankheitserreger im Blute zirkulieren und somit direkt angreifbar sind, und es kann selbst, wenn sich die hervorragenden Resultate von Iversen nicht ganz bestätigen sollten, kein Zweifel sein, daß die intravenöse Salvarsantherapie hier im allgemeinen der subcutanen Anwendung des Atoxyls überlegen ist*).

Die Wirkung des Atoxyls auf die Syphilis wurde von Uhlenhuth, Roux und Metschnikoff, Salmon, E. Hoffmann, Neisser, Roscher, Löhe u. a. festgestellt; besonders eklatant waren die Erfolge in den Fällen, in denen Quecksilber und Jod versagt hatten. Bei der Syphilis dürfte heute das Atoxyl durch das Quecksilberatoxyl, Hectine und namentlich das Salvarsan überholt und definitiv abgelöst sein.

So sehen wir denn, daß sich Atoxyl bei den durch Trypanosomen und Spirochäten hervorgerufenen Krankheiten als ein neues, zum Teil

*) Es steht übrigens nichts im Wege, das Atoxyl intravenös in Dosen bis 0,5 g anzuwenden und zwar in 10proz. Lösung. Erst wenn das Atoxyl ebenfalls intravenös angewandt wird, läßt sich genau beurteilen, bei welchen Krankheiten das Salvarsan ihm wirklich überlegen ist.

einzig dastehendes Heilmittel bewährt hat; aber auch bei anderen infektiösen Erkrankungen scheint es von großem Nutzen zu sein, so bei der Maul- und Klauenseuche (Leisner[106]). Bei der Bekämpfung der Spirillosen hat sich dagegen das Salvarsan in den meisten Fällen als das weit überlegenere Produkt erwiesen.

In welcher Weise wirkt nun die Arsengruppe des Atoxyls im Tierkörper? Bleibt das Atoxyl unverändert, wird es oxydiert (Mouneyrat) oder reduziert (Ehrlich), oder wird das Arsen als Arsensäure bzw. arsenige Säure, d. h. in anorganischer Form abgespalten? Ich hatte mir das letztere vorgestellt. Ich glaubte, daß durch die Abspaltung von arseniger Säure in statu nascendi eine besondere kräftige Wirkung des Arsens eintritt. Nun hat sich im Verlauf der weiteren Untersuchungen gezeigt, daß zwar anorganisches Arsen tatsächlich abgespalten wird, aber nur in sehr geringer Menge. Diese ist zu gering, um allein die eigenartige und spezifische Wirkung auf die Trypanosomen zu erklären. Zwar ist von mehreren Forschern, Löffler, C. Rosenthal, M. Jacoby u. a., festgestellt worden, daß die arsenige Säure sowohl im Reagensglas wie auch im Tierkörper eine entschiedene Wirkung auf die Trypanosomen und Spirochäten ausübt, dieselbe reicht aber nicht entfernt an die Wirkung des Atoxyls heran.

Wenn wir also auch annehmen, daß das Atoxyl durch Abspaltung von arseniger Säure wirkt, so glauben wir doch nicht, daß diese Wirkung mehr als einen Bruchteil der gesamten Arsenwirkung ausmacht, wie sie im Atoxyl zutage tritt, auch wenn man berücksichtigt, daß die Abspaltung der arsenigen Säure aus Atoxyl sich über mehrere Stunden erstreckt, während die injizierte arsenige Säure, wie Morishima gezeigt hat, wenige Minuten nach der intravenösen Injektion wieder aus dem Blute verschwunden ist. Denn das Atoxyl verweilt zwar länger, aber doch nicht so lange im Blut, daß die geringen Mengen arseniger Säure, die aus ihm abgespalten werden, allein seine Wirksamkeit erklären würden. Igersheimer und Rothmann[43]) fanden nämlich nach intravenöser Injektion von Atoxyl schon 5 Minuten danach erstaunlich große Mengen im Harn. Wenngleich also 5—10 Minuten nach der intravenösen Injektion noch erhebliche Mengen Atoxyl zirkulierten, so war doch auch schon ein großer Teil ausgeschieden, selbst bei einer intravenösen Einspritzung von 1 g waren nach 2½ Stunden nur wenige mg im Blut nachweisbar, 0,4 g konnten bereits im Harn konstatiert werden. Der Rest 0,5—0,6 g mußte demnach bereits in die Gewebe gelangt sein. Auch nach subcutaner Einspritzung wird das Atoxyl relativ schnell ausgeschieden, kreist aber sehr viel länger im Blut, denn ich habe noch 12 Stunden nach der Injektion beim Kaninchen das Blut arsenhaltig gefunden. Da nun das Atoxyl im Harn als ein Körper erscheint, in dem die Amidogruppe noch vorhanden und auch das Arsen noch im Benzolring gebunden ist, so entsteht die Frage, in welcher Form das organische Arsen zirkuliert bzw.

zur Wirkung gelangt. Einige Autoren haben angenommen, daß das Atoxyl unverändert als solches im Harn erscheint. Ich habe mich dieser Ansicht nicht ganz angeschlossen, denn ich habe wiederholt im Harn atoxylbehandelter Tiere nach Diazotieren und Zusatz von salzsaurem Naphthylamin einen Farbstoff bekommen, der sich von dem Atoxylfarbstoff unterschied.*) Er zeigte eine mehr braune Farbe und Unlöslichkeit in Lauge, während der Atoxylfarbstoff schön rot und in Soda bzw. NaOH leicht löslich ist. Ehrlich hat angenommen, daß das Atoxyl im Organismus zu einer Substanz reduziert wird, die direkt die Trypanosomen abtötet. Diese Annahme findet eine Bestätigung in folgenden Tatsachen.

Erstens sind einige aus dem Atoxyl dargestellte Reduktionsprodukte, wie z. B. das p-Amidophenylarsinoxyd und das Phenylarsinoxyd im Reagensglas heftige Gifte für die Trypanosomen.

Zweitens hat Friedberger[47]) gefunden, daß das Atoxyl, mit einer reduzierenden Substanz, der Thioglykolsäure versetzt, befähigt wird, im Reagensglas Trypanosomen zu vernichten.

Drittens ist es uns gelungen, im Harn Atoxylbehandelter mit β-Naphthylamin einen Niederschlag zu bekommen, der sich von dem Atoxyl-Naphthylaminniederschlag unterschied, also nicht dem Atoxyl selbst zukam. Alle diese Beobachtungen tragen dazu bei, es sehr wahrscheinlich zu machen, daß ein Teil des Atoxyls wenigstens im Organismus zu einer ihm nahestehenden Substanz reduziert wird, und daß diese für die Wirkung des Atoxyls im Tierkörper von erheblicher Bedeutung ist. Ehrlich und Röhl[45]) nehmen dabei an, daß diese Substanz das p-Amidophenylarsinoxyd sei. Soviel Bestechendes diese Annahme auch hat, so hat sich bisher doch nicht nachweisen lassen, daß ein Produkt von der außerordentlichen Giftigkeit des p-Amidophenylarsinoxyds nach der Atoxylinjektion im Tierkörper kreist (F. Blumenthal).

Auch Igersheimer[46]) hat durch Versuche mit dem Harn atoxylvergifteter Tiere festgestellt, daß unmöglich eine giftige Substanz, wie das p-Amidophenylarsinoxyd darin enthalten sein kann. Es läßt sich bisher nur sagen, daß entweder die aus dem Atoxyl entstehenden Reduktionsprodukte nicht identisch sind mit dem p-Amidophenylarsinoxyd, oder daß nur minimale Spuren von dieser Substanz gebildet werden, oder daß die entstehenden Reduktionsprodukte, falls sie giftig sind, sofort im Organismus weiter entgiftet werden. Man mußte bei dieser Sachlage daran denken, daß noch andere Vorgänge für die Wirksamkeit des Atoxyls in Frage kämen, d. h. daß eine Anregung von Vorgängen statthat, die die Trypanosomen vernichten, insbondere die Erregung einer Hyperleukocytose. Während früher Martin Jacoby und A. Schütze nach der Atoxyleinspritzung irgendwelche leukocytotischen Vorgänge vermißten, hat neuerdings Friedberger[47]) betont,

*) Ehrlich und Bertheim haben zuerst das Atoxyl diazotiert und mit Naphthylamin zu einem roten Farbstoff gekuppelt.

daß nach der Einspritzung von Atoxyl, noch mehr nach der von Salvarsan eine mächtige Hyperleukocytose im Organismus eintritt. Ferner fand Lippmann[100]) daß Arsacetin die Menge der Agglutinine gegen Typhus erheblich ansteigen läßt. Schon früher haben wir gezeigt, daß bei der geringen Deponierung von Arsen nach Atoxylinjektion in den Organen die Hauptwirkung im Blute statthaben muß, und wir haben neben der Abspaltung von arseniger Säure die katalytische Wirkung betont, d. h. die Einwirkung auf die für die Heilung wichtigen Vorgänge, indem durch das Atoxyl diejenigen Funktionen des Organismus, die für die Abtötung der Mikroorganismen von Bedeutung sind, mobilisiert werden und so eine Resorption von Krankheitsprozessen angeregt wird. Hierzu gehört auch das Entstehen einer Hyperleukocytose. Nach Robert Koch wird durch Abtötung einzelner Krankheitserreger deren Resorption in die Wege geleitet. Dadurch entstehen Immunstoffe, auf deren Wirkung die Abtötung weiterer Trypanosomen zurückzuführen ist. Eine solche indirekte Wirkung kommt auch beim Salvarsan in Betracht, denn auch diese Substanz wirkt im Reagensglas nicht abtötend auf die Spirochäten. Wir stehen daher im wesentlichen auf dem auch von Uhlenhuth vertretenen Standpunkt, daß ein erheblicher Teil der Wirkung der aromatischen Arsenikalien darauf beruht, daß die Zellen zur Bildung spezifischer Abwehrstoffe angeregt werden. Ein Beweis für die indirekte Wirkung ist nach Uhlenhuth[101]) auch die von Mesnil und Brimont[11]) u. a. gefundene Tatsache, daß die sogenannte Atoxylfestigkeit oft nur für gewisse Tierarten gilt, daß man also z. B. von der spezifischen Resistenz nichts mehr merkt, wenn man Parasiten, die im Mäusekörper atoxylfest waren, auf Ratten überträgt usw. Wir müssen uns aber noch beschäftigen mit der Ansicht von Levaditi[48]), die man als eine Modifikation der Ehrlichschen Reduktionstheorie bezeichnen kann.

Im Jahre 1908 haben Levaditi und Yamanouchi berichtet, daß die verschiedenen Organe, namentlich die Leber, die Lunge, die Muskelsubstanz des Kaninchens frisch mit dem Atoxyl vermengt, infolge ihres Reduktionsvermögens das Atoxyl in eine trypanocide Substanz umwandeln. Später ist Levaditi zu dem Schlusse gekommen:

„Certains composés arsénicaux à constitution complexe (atoxyl et arsacétine) subissent dans l'organisme des transformations aboutissant, après réduction préalable, à la substitution de l'arsénic dans ces conditions, les toxoalbumines arséniées."

Die so entstandene Substanz hat Levaditi als Trypanotoxyl bezeichnet. Er fand, daß sie leicht unter Druck durch Kollodiumsäcke filtriert, daß sie löslich und thermolabil ist; im Reagensglas verliert sie allmählich ihre Wirksamkeit. Dies Trypanotoxyl entsteht demnach aus einem Derivat des Atoxyls, welches sich mit Eiweißkörpern bzw. mit den Trypanosomen im Falle, wo dieselben vorhanden sind, bindet und schädigt.

Ziehen wir das Fazit aus diesen Betrachtungen, so müssen wir sagen, daß wir zwar eine Reihe von Vermutungen und Wahrscheinlichkeiten

über die Atoxylwirkung im Organismus haben, als gesicherte Tatsache können wir aber nur folgendes anführen:

Erstens die Wirksamkeit des Atoxyls im Tierkörper gegenüber der Nichtwirksamkeit im Reagensglas, woraus hervorgeht, daß das Atoxyl als solches in der Zirkulation die Trypanosomen nicht abtötet.

Zweitens ein geringe Abspaltung von arseniger Säure, die aber zu gering ist, als daß sie die Wirkung des Atoxyls allein erklären könnte.

Drittens die Erregung einer Hyperleukocytose und anderer Immunitätsvorgänge.

Viertens die Entstehung von Reduktionsprodukten aus dem Atoxyl. Ähnliche Erscheinungen finden sich auch nach Einführung anderer aromatischer Arsenikalien.

Die Erkenntnis, daß das Atoxyl im Reagensglas nicht, dagegen im Tierkörper wirkt, ist von größter Bedeutung, denn sie zeigt uns, daß unsere bisherige Methode nach einem inneren Antisepticum zu suchen, indem wir im Reagensglase die Wirkung der fraglichen Substanz auf die Mikroorganismen prüften, falsch war, und daß wir diese Prüfungen noch einmal von vorn beginnen müssen*). Das infizierte Tier allein ist ein Testobjekt für derartige Versuche. Wie wichtig diese neue Erkenntnis ist, geht z. B. daraus hervor, daß Ehrlich bereits 1903 mit Shiga das Atoxyl gegen Trypanosomen verwandte, es aber fallen ließ, weil es im Reagensglase keine abtötende Wirkung auf die Trypanosomen ausübte.

Die Frage, ob bei den aromatischen Arsenikalien, wie sie durch das Atoxyl repräsentiert werden, das Arsen in die Gewebe eindringt oder im wesentlichen im Blute zirkuliert, ist nach 3 Richtungen hin von Bedeutung.

Erstens für die Frage der Organotropie der gesunden Gewebe.

Zweitens für die Möglichkeit, in den Geweben lokalisierte Mikroorganismen (Syphilisspirochäten) zu erreichen.

Drittens für die Behandlung von Tumoren und anderer Krankheiten der zelligen Komplexe (Leukämie, Anämie).

Wir müssen vorläufig daran festhalten, daß eine Substanz auf eine Zelle nur wirken kann, wenn sie biologische Affinitäten zu derselben hat, d. h. in die Zelle eindringt oder den Zustand derselben verändert.

---

*) In der Biochem. Zeitschr. **16.** S. 33 habe ich wohl als erster folgendes ausgeführt:

„Vielleicht schlummert in dem Arzneischatz, namentlich der Anilinkörper, noch manches innere Antisepticum, das bisher nur dadurch noch nicht aufgedeckt wurde, weil es ähnlich wie das Atoxyl im Reagensglas keine Wirkung entfaltet, und wir bisher gewohnt waren, nur solche Substanzen am Tierkörper zu prüfen, die uns im Reagensglas als wirksam gegenüber Mikroorganismen erschienen. Mit neuer Hoffnung dürfen wir daher, nachdem diese Ansicht durch die Forschungen am Atoxyl als eine Irrlehre erkannt ist, wieder an die Suche innerlich wirkender Antiseptica gehen.“

Was die erste Frage anbelangt, d. h. das Verhalten des Atoxyls zu dem normalen Gewebe, so konnte ich mit Ernst Jacoby [49]) zwar bis zum Tode des Tieres (Kaninchen) bei tödlichen Dosen Arsen im Blute finden, dagegen nicht in den Geweben. Auch wenn wir eine mehrfach tödliche Dosis anwandten, so fanden wir nur sehr geringe Mengen in der Leber und im Gehirn. Ebensowenig gelang es mir und Navassart auch mit einem von Salkowski angegebenen verfeinerten Arsennachweis, in der Regel mehr als Spuren von Arsen in den Geweben zu finden. Für die von uns untersuchten Gewebe (Niere, Leber, Gehirn) ist also das Atoxyl nicht organotrop, d. h. es kommt eine Bindung des Arsens an die Zellen des Organismus im allgemeinen nicht in Betracht. Auch im Blut zirkuliert das Arsen nur im Serum, nicht in den roten und weißen Blutkörperchen. Alles dies gilt aber nur für eine einzige Injektion; wie sich die Organotropie des Atoxyls bei mehrfachen Injektionen verhält, ist experimentell bisher so gut wie noch gar nicht festgestellt. Und was die Arsenverteilung bei andern Arsenikalien und bei pathologischen Prozessen anbelangt, so ist bis jetzt erst folgendes von uns gefunden worden:

Nach Dosen von 0,01 g von phenylarsinsaurem Natrium enthalten 6—7 Stunden später die Leber, Milz, Gehirn, Lunge von Ratten keine Spur von Arsen, nur in der Niere war eine Spur enthalten. Nach Anwendung des Calciumsalzes der p-Amidophenylarsinsäure enthielt, und zwar nach 0,01 g, 6—7 Stunden nach der Einspritzung, die Leber eine deutliche Menge Arsen, die Lunge eine Spur; in der Milz, den Nieren, den Augen und dem Gehirn war kein Arsen enthalten. Nach der gleichen Dosis Salvarsan enthielt 7 Stunden nach der Einspritzung die Leber eine deutliche Spur, die Nieren eine sehr geringe Menge, Gehirn und Lunge nichts. Unter gleichen Verhältnissen enthielt eine Ratte nach einer Hektine-Einspritzung in der Leber eine geringe Spur, im Gehirn eine minimale Spur, in der Niere und in der Lunge nichts. Von den in Wasser unlöslichen Präparaten wurde untersucht das p-Amidophenylarsinoxyd. Das Tier starb 5 Stunden nach der Injektion; Lunge, Augen, Gehirn und Milz enthielten kein Arsen; Leber und Niere enthielten reichliche Mengen. Nach Dimethylanilinarsenoxyd-Einspritzung war 2 Tage nach der Einspritzung, als das Tier starb, in keinem Organ mehr Arsen nachzuweisen. Von erkrankten Ratten wurden nur solche, die mit einem Spindelzellensarkom behaftet waren, untersucht. Es zeigte sich, daß bei diesen Tieren die Organe keine größere Affinität zum Arsen zeigten, das ihnen in Form von Hektine, Atoxyl und Jodatoxyl injiziert wurde, als bei solchen Tieren, die keinen Tumor hatten; nur der Tumor enthielt deutliche Mengen Arsen, die Leber geringe Spuren, alle übrigen Organe waren arsenfrei. Wenn man aber die Größe des Tumors vergleicht mit dem Gewicht der Leber, so stellt sich heraus, daß die Affinität des Tumors zum Arsen eher geringer als größer im Vergleich zu derjenigen der Leber gewesen ist.

Anscheinend im Gegensatz dazu haben nun Croner und Seligmann[50]) mitgeteilt, daß sie beim Hunde nach Atoxyleinspritzung Arsen überhaupt nicht im Blute, sondern in der Leber, und zwar einmal in Spuren, einmal reichlich nachweisen konnten. Die Versuche von Croner und Seligmann sind nun mit den unsrigen überhaupt gar nicht zu vergleichen, denn sie haben das Tier erst zu einer Zeit getötet, als das Blut schon wieder arsenfrei war. Es mag ja sein, daß, wenn das Atoxyl aus dem Blute verschwunden ist, ein geringer Teil in der Leber zurückgehalten wird, wie ja überhaupt die Leber für die Retention von chemischen Stoffen in weitgehender Weise in Betracht kommt. Aber daß die Hauptwirkung des Atoxyls nicht in der Leber, sondern in der Zirkulation statthat, das scheint mir doch aus unsren Untersuchungen hervorzugehen. Anders verhält es sich bei toxischen Dosen. Hier kommt es zu einer Entzündung, die fast alle Organe ergreift.

Die übrigen Autoren, die sich mit der Verteilung des Atoxyls im Tierkörper beschäftigt haben, bestätigten im wesentlichen meine Angaben, vor allem Wedemann im Reichsgesundheitsamt. Er kam bei Ratten zu dem Resultat, daß, während das Arsen im Blut und in der Niere 3 Stunden nach der subcutanen Injektion nachweisbar ist, dies in der Leber erst nach 6 Stunden der Fall ist. Die Leber scheint also als das Organ in Betracht zu kommen, in dem sich das Arsen allmählich ablagert. In den anderen Organen konnte Arsen überhaupt nicht nachgewiesen werden.

Das Gesamtergebnis der Versuche Wedemanns ist folgendes: in der Leber, der Niere und dem Blut ist das Arsen nachweisbar, während das Gehirn und die Milz nur ausnahmsweise (und nach sehr großen Dosen) Spuren von Arsen enthalten. Die Mengenverhältnisse sind dabei folgende, daß im Blute die größten Mengen sind, dann folgt die Leber und dann die Nieren. Auffallend ist das schon erwähnte Fehlen von As im Gehirn, das ich sowohl, wie auch Wedemann konstatierte, sogar bei Tieren, die deutliche Hirnsymptome gezeigt hatten.

Auch Igersheimer und Rothmann fanden, daß das Atoxyl nicht in die Zellen geht, sondern im Serum des Blutes kreist, so daß die geformten Elemente offenbar nur eine äußerst geringe Affinität zu dem Gift besitzen. Was die inneren Organe der Tiere anbelangt, so ergaben sich zwischen den einzelnen Tierarten große Differenzen. Sie fanden ziemlich beträchtliche Arsenmengen des eingeführten Atoxyls bei Kaninchen und Hunden in den Organen wieder, während in den innern Organen der Katze sich nur Spuren Arsen nachweisen ließen. Dagegen waren Rückenmark und Gehirn der Katze arsenhaltig, das Zentralnervensystem des Hundes dagegen arsenfrei. Das Vorwiegen des As im Nervensystem der Katze einerseits und den inneren Organen des Hundes andererseits steht in gutem Einklang mit den klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden bei diesen beiden Tierarten.

Von besonderem Interesse war der positive As-Befund in den Augen von Katze und Hund. Auch hier entspricht der chemische Befund den anatomischen Veränderungen.

Es ist nun von Bedeutung, daß diese anscheinend geringe Organotropie des Atoxyls sofort erheblich vermehrt wird, wenn 1 oder 2 H des Benzolrings oder die Amidogruppe durch Jod oder Brom, d. h. durch Halogen substituiert werden. Wir finden nach Einspritzung dieser Verbindungen in der Leber ganz bedeutend größere Mengen von Arsen (Blumenthal und Navassart[51]). Lange Zeit war uns die Ursache hierfür nicht klar. Die Substituierung des Jods und Broms erhöht offenbar die Affinität des Arsenikals zu der Organzelle beträchtlich, denn wir finden keine Jod- oder Bromwirkung, sondern eine verstärkte Arsenintoxikation, wie dies die Befunde in den Organen, insbesondere in der Niere, beweisen (hämorrhagische Neptritis).

Nun kommen wir zu dem zweiten Punkt, nämlich zu der Frage, inwieweit ist es möglich, nicht nur in der Zirkulation, sondern auch in den Geweben die Parasiten zu vernichten? Wir werden nachher sehen, daß zwar leicht eine vorübergehende Sterilisation des Blutes sowohl bei der Schlafkrankheit wie bei der Syphilis durch Atoxyl bzw. Salvarsan eintritt, daß aber Rezidive nicht verhindert werden können, sobald schon, was in den weitaus meisten Fällen der Fall ist, Parasiten in die Gewebe gelangt sind. Es wäre deshalb erwünscht, rationelle Untersuchungen darüber anzustellen, ob die gleichzeitige Zufuhr von Jod ev. auch per os das Eindringen der Arsenikalien in die Gewebe erleichtert. Die Jodarsenikalien selbst dürften wegen ihrer großen Giftigkeit für eine solche Jodarsentherapie nicht geeignet sein.

Die Frage, wie schnell das Arsen nach der Einspritzung der Arsenikalien ausgeschieden wird, ist Gegenstand erheblicher Diskussion gewesen. Diese Frage ist deshalb von Bedeutung, weil ein Mittel, das die Mikroorganismen abtöten soll, a priori seinen Zweck um so besser erfüllen dürfte, je länger es im Blut und in den Geweben verweilt. Croner und Seligmann haben zuerst festgestellt, daß im allgemeinen die Arsenausscheidung aus dem Organismus nach einer einmaligen Atoxyldarreichung sehr schnell beendet ist, und zwar in den weitaus meisten Fällen bereits nach wenigen Stunden. Nur in Fällen, in denen das pathologische Verhalten des Kranken eine Rolle spielt, insbesondere Nephritis vorhanden ist, dauert die Ausscheidung längere Zeit. Beim Menschen habe ich bei kleineren Dosen bis 0,1 g in dem 2—8 Stunden nach der Injektion gelassenen Urinproben die a-Naphtholreaktion positiv gefunden. Später häufig nicht mehr.*) Bei steigenden Dosen und bei Nephritikern hat die Reaktion meist entsprechende Zeit länger angehalten, selten aber länger als 48 Stunden. Igersheimer und Rothmann sahen nach 0,05 g Atoxyl die Ausscheidung nach 9 Stunden beendet. In einzelnen Fällen wurde bis 96 Proz. des zugeführten Atoxyls wieder ausgeschieden, meist aber bewegten sich die Ausscheidungswerte innerhalb 50—90 Proz.

*) Einige Male ist die Hauptmenge des ausgeschiedenen Arsens erst am zweiten Tage festgestellt worden (E. Salkowski, Blumenthal, Welander[52]).

In diesen Versuchen handelt es sich um die Bestimmung des organischen Arsenkomplexes.

Eine anorganische Arsenausscheidung aber überdauert tagelang die Ausscheidung des die a-Naphtholprobe gebenden Atoxylkörpers. Ihre tägliche Menge beträgt aber nur Spuren.

Länger dauert die As-Ausscheidung bei den unlöslichen Präparaten. So konnte man zwar schon 3 Stunden nach der Injektion des Quecksilbersalzes der p-Jodphenylarsinsäure den jodhaltigen Körper im Harn in reichlicher Menge nachweisen; diese Ausscheidung war aber keineswegs am Anfange so stürmisch, wie die des Atoxyls, denn die späteren, innerhalb der ersten 24 Stunden gelassenen Urinportionen enthielten fast ebenso reichliche Jodmengen. Dann wurde am folgenden und am dritten Tage die ausgeschiedene Jodmenge geringer und blieb noch einige Tage positiv. Dabei kann einen Tag die Jodausscheidung ganz negativ werden, um am nächsten Tage von neuem einzusetzen. Bei dem atoxylsauren Quecksilber findet man nach Darreichungen von 0,05 g 48 Stunden lang die a - Naphtholreaktion, allerdings immer nur recht schwach, was bei der geringen Menge und bei der gleichmäßig verzögerten Ausscheidung nicht wunderbar ist. Giebt man 0,1 g atoxylsaures Quecksilber einem Kaninchen, eine Dosis, die an der Grenze der Giftigkeit ist, so findet man noch in dem nach 24 Stunden nach der Injektion gelassenen Urin eine ausgesprochene positive a-Naphtholprobe; auch am zweiten Tage ist die Naphtholprobe noch positiv, wenn auch schon schwächer, erst am dritten Tage ist sie negativ. Beim Monosilbersalz des Atoxyls, das recht ungiftig ist (0,5 g ist die tödliche Dosis für ein Kaninchen von $2^1/_2$ kg), dauert die Ausscheidung des die Naphtholprobe gebenden Körpers ununterbrochen 48 Stunden lang bei 0,1 g, beim Menschen ca. 24 Stunden.

Beim salzsauren Arsenoanilin (subcutan) betrug die starke As-Ausscheidung 72 Stunden, beim Di-Silbersalz der Atoxyls immer nach 0,1 g 72 Stunden. Nach Salvarsan ca. 6 Tage; nach Dimethylarsenanilin (Michaelis) 4 Tage, nach Hektine ca. 5—10 Stunden. Spuren von Arsen werden noch länger ausgeschieden. Fischer und Hoppe[82]) fanden die Arsenausscheidung nach Arsenophenylglycin gegenüber Atoxyl und Arsacetin verlängert. Nach Salvarsan sahen Frenkel und Navassart[92]) selbst nach intravenöser Injektion wochenlange Arsenausscheidung. Die Dauer der Ausscheidung ist deshalb wichtig, weil wir im Kampf gegen Parasiten solche im Organismus länger verweilenden Körper denen vorziehen, die schnell ausgeschieden werden, weil sie es uns ermöglichen, mit einer einmaligen Dosis einen länger dauernden Schlag gegen diese Parasiten auszuüben. Andrerseits wird bei einer intermittierenden Behandlung, die jetzt auch beim Salvarsan angewandt wird, diese Frage auch insofern praktische Bedeutung haben, als man eine neue Einspritzung wohl erst dann vornehmen darf, wenn der Körper bis auf Spuren wieder arsenfrei geworden ist.

Der Gedanke der Depotbehandlung, die bei den Quecksilberpräparaten bereits Anwendung gefunden hat, ist bisher bei den Arseni-

kalien noch wenig zur Geltung gekommen. Dies liegt wohl daran, daß die unlöslichen Arsenikalien an der Injektionsstelle im allgemeinen Störungen hervorrufen. Am bekanntesten sind dieselben bei Salvarsan geworden. Von den unlöslichen Salzen der p-Amidophenylarsinsäure, die ich untersucht habe, hat sich das Silbersalz als recht ungiftig herausgestellt, und es würde sich daher verlohnen, mit diesem Versuche auch gegen die Trypanosomen anzustellen. Es ist über 50 Proz. weniger giftig als Atoxyl[98]). Versuche, welche neuerdings von Halberstaedter nach dieser Richtung angestellt wurden, ergaben, daß die Trypanosomen schnell aus dem Blut verschwanden[98]).

Ein Teil des Arsens wird nach Einführung der arom. Arsenikalien durch den Kot ausgeschieden. Die Menge, die diesen Weg wählt, ist um so größer, je häufiger die Einspritzungen gemacht werden.

Wie ich eben ausgeführt habe, wird ein Teil des Atoxyls als Atoxyl bzw. als ein dem Atoxyl nahestehender Körper, sagen wir als Atoxylkörper, ausgeschieden. Dieser Anteil läßt sich mit der a-Naphtholprobe erkennen. Die Reaktion wird folgendermaßen angestellt:

10 ccm Harn werden mit Salzsäure stark angesäuert und mit 2—3 Tropfen einer 1 proz. Lösung von Natriumnitrit unter leichtem Schütteln versetzt. Dazu fügt man eine frisch bereitete Lösung von a-Naphthol in Natronlauge hinzu. Es entsteht ein purpurrot tingierter Niederschlag, der sich im Überschuß von Natronlauge mit prachtvoll himbeerroter Farbe löst. Nimmt man anstatt alkalische a-Naphthollösung eine salzsaure Lösung von a-Naphthylamin, so bildet sich beim Stehenlassen ein schöner roter Farbstoff, der meist in Soda sich leicht löst.

So läßt sich zeigen, daß nach einer Einspritzung von 0,1 g Atoxyl beim Menschen bereits 1—2 Stunden nach der Injektion die Probe stark positiv ist und dann sehr schnell wieder schwächer wird, und meist am folgenden Tage, d. h. nach ca. 24 Stunden, vollständig wieder verschwunden ist. Die α-Naphtholprobe haben Igersheimer und Rothmann zu einer quantitativen ausgearbeitet und gefunden, daß bei Kaninchen nach Einspritzungen von 0,05 g Atoxyl der mit α-Naphthol nachweisbare Körper schon in den ersten Stunden nach der Injektion in größerer Menge, ja in einem Falle sogar in seiner Hauptmenge im Harn nachweisbar war, und daß nach 5—6 Stunden bei dieser Dosis die Ausscheidung dieses Körpers beendet ist. Bei Einspritzung von 0,1 g Atoxyl fanden sie nach 4 Stunden bereits 0,084 g des Atoxylkörpers wieder, innerhalb von 21 Stunden dann noch 0,01 g. An Stelle des α-Naphthols und Naphthylamins kann man andere ähnliche Substanzen, z. B. Resorcin (Abelin), zur Farbstoffbildung benutzen. Es beruhen ja alle diese Reaktionen darauf, daß sich infolge der Anwesenheit einer Amidogruppe diese Körper diazotieren lassen.

Der Arsennachweis geschieht im Marshschen Apparat nach der von Salkowski angegebenen Methode der Zerstörung der organischen Substanzen.

Die fein zerhackten Gewebe werden unter Zusatz von konzentrierter Salpetersäure so lange digeriert, bis die organischen Gewebe vollständig gelöst erscheinen und bei weiterem Zusatz von Salpetersäure keine Dämpfe von NO_2 mehr entweichen. Dann wird die Lösung im Kjeldahlkolben mit konzentrierter Schwefelsäure

erhitzt, bis die Salpetersäure verdampft ist und die Lösung farblos wird. Nach dem Erkalten wird die Lösung verdünnt, und falls dabei noch weitere Dämpfe auftreten, nochmals erhitzt. Die völlig von Salpetersäure und salpetriger Säure freie Lösung wird in den Marshschen Apparat in der üblichen Weise gebracht.

Was nun die Nebenwirkungen der Arsenikalien anbelangt, so sind ja die Wirkungen auf den Darmtraktus, Diarrhöen, Erbrechen seit langem bekannt, und ferner kommt es zu parenchymatösen Blutungen in den Organen, insbesondere zu hämorrhagischen Entzündungen der Niere, aber auch zu Störungen im Zentralnervensystem, wie sich das durch Zittern und Lähmungserscheinungen kundgibt. Alle diese Erscheinungen lassen sich auch mit Atoxyl hervorrufen, und zwar treten die Magendarmstörungen manchmal bei empfindlichen Patienten schon bei kleinen Dosen von 0,2 und 0,3 g ein. Reizungen auf die Nieren dagegen werden erst bei großen Einzeldosen von 0,5 bis 1 g und darüber beobachtet, obwohl auch von zahlreichen Patienten, insbesondere bei der Schlafkrankheit diese Dosen ohne irgendwelche Nebenerscheinungen vertragen wurden. Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß, wenn nicht eine Idiosynkrasie für Arsen vorhanden ist, eine einmalige Dosis bis 0,5 g ohne Schädigung vertragen wird, und ich möchte diese Dosis als die Maximaldosis bezeichnen. Ganz anders steht die Frage, wenn wir wiederholte Einspritzungen machen. Ich halte es nicht für erlaubt, falls nicht besondere Gründe vorliegen, über die Gesamtdosis, 1 g pro Woche, hinauszugehen. Dann muß man aber mehrere Wochen pausieren. Ich selbst bleibe meist weit unter dieser Dosis.

Während nun jahrelang das Atoxyl, trotzdem es bereits in mehreren tausend Fällen angewandt war, als ein relativ ungiftiges Arsenpräparat galt, wurde im Jahre 1905 von Bornemann mitgeteilt, daß ein Fall, der in seine Behandlung kam und der von anderer Seite 27 g Atoxyl erhalten hatte, erblindet war. Bei der enormen Dosis, die in diesem Fall gegeben worden war, hat das traurige Resultat kein besonderes Aufsehen gemacht. Erst die von Koch bei der Schlafkrankheit beobachteten Erblindungen bzw. Sehnervenerkrankungen, die über 1 Proz. der behandelten Fälle ausmachten, warnten mit Recht vor der unvorsichtigen Anwendung des Atoxyls, die im Vertrauen auf seine Unschädlichkeit vielfach geschah. Solche Erblindungen sind nach anderen Arsenpräparaten, z. B. arseniger Säure, nicht beobachtet worden — die Sehnervenstörungen nach arseniger Säure gehen fast immer zurück, sobald die arsenige Säure weggelassen wird —, während das Unheimliche der Sehnervenatrophie bei Atoxyl darin besteht, daß dieselbe auch nach Aussetzen der Behandlung manchmal weiterschreitet. Da also, wie gesagt, die Sehnervenschädigung nach Atoxyl sich anders verhielt als nach den früher angewandten Arsenikalien, so entstand die Frage, welche Komponenten in dem Atoxyl hieran schuld wären.

Sowohl nach seiner ersten Formel als Metaarsensäureanilid wie nach seiner richtigen war es möglich, daß sich im Tierkörper Atoxyl unter Bildung von Anilin spaltete. Ich habe übrigens schon in meiner ersten Arbeit 1902 dieser Frage, ob es sich um eine Anilinvergiftung

handelt, d. h. ob Anilin im Tierkörper abgespalten wird, meine Aufmerksamkeit geschenkt und habe festgestellt, daß die Tiere, die an Atoxyl zugrunde gegangen waren, die Zeichen typischer Arsenvergiftung (hämorrhagische Nephritis, Hämorrhagien im Magen, Dick- und Dünndarm) darboten. Dagegen habe ich keine Zeichen der Anilinvergiftung (ockergelbe Farbe des Blutes) nachweisen können[27]). Trotzdem wurden von mehreren Klinikern, z. B. von Lassar und Fehr[28]) die Vergiftungserscheinungen, insbesondere die Erblindungen auf Anilinabspaltung bezogen. Ich habe daher vor einigen Jahren diese Frage noch einmal mit Herschmann[53]) untersucht und bin auch hier zu einem negativen Resultat gelangt. Weder war Anilin direkt im Harn, noch das aus Anilin entstehende p-Amidophenol nachweisbar. Beim Kaninchen haben wir allerdings öfters in dem ein bis mehrere Stunden nach der Einspritzung gelassenen Harn eine deutliche Indophenolreaktion bekommen. Da aber Atoxyl selbst die Indophenolreaktion gibt, so beweist der positive Ausfall dieser Probe nichts für die Bildung von Anilin im Tierkörper.

Sticker[29]) hat bei Hunden diese Frage anatomisch untersucht und kommt ebenfalls zu dem Ergebnis, daß nach Atoxyleinführung keinerlei anatomische Veränderungen entstehen, die auf Anilinvergiftung zu beziehen sind. Auch andere von mir angestellte Versuche, die zur Aufgabe hatten, nach Atoxylinjektionen eine Vermehrung der Ätherschwefelsäure im Harn nachzuweisen, wie sie nach Bildung von p-Amidophenol im Tierkörper sich konstatieren lassen müßte, hatten ein negatives Ergebnis.

Meiner Anschauung schlossen sich ferner an Igersheimer mit seinen Mitarbeitern, Itami und Rothmann; auch diese Autoren kamen zu dem Resultat, daß von einer anilinähnlichen Wirkung des Atoxyls keine Rede sein kann, sondern daß es sich auch bei der Erblindung um eine spezifische Arsenvergiftung handelt, wie sie nicht nur dem Atoxyl allein, sondern wahrscheinlich dem aromatischen Arsenkomplex überhaupt zur Last zu legen ist; denn sie konnten dieselben Vergiftungen auch nach Injektionen mit phenylarsensaurem Natrium bei Katzen erzielen.

Nachdem nun Igersheimer gezeigt hatte, daß entsprechend den früheren Erfahrungen anorganisches Arsen nicht die gleichen schädlichen Einwirkungen auf den Nervus opticus ausübt wie Atoxyl, sondern daß nur die Derivate der Phenylarsinsäure diese schädigende Affinität für den Nervus opticus zeigten, war immer noch die wichtige Frage zu entscheiden, wieso erst verhältnismäßig spät bei der Atoxylbehandlung die Erblindungen beobachtet worden sind, oder anders gefaßt: wie kommt es, daß die ersten Ärzte stets die Unschädlichkeit des Atoxyls betonten, während später sich die Sehstörungen häuften?

Die ersten Ärzte spritzten zur Behandlung der Schlafkrankheit nur ein oder zwei große Dosen Atoxyl zwischen 0,5 und 1 g ein. Als dann bei der Steigerung dieser Dosen auf mehrere wöchentlich Sehstörungen auftraten, glaubte man recht vorsichtig zu sein, wenn man

die einmaligen großen Dosen durch öftere kleinere ersetzte. Oder man fing erst mit kleinen Dosen (0,3 g) an und stieg dann zu den größeren (1,0 g). Beide Methoden sind geeignet, sowohl die trypanocide Wirkung herabzusetzen, als auch die Vergiftungserscheinungen zu vermehren, denn ich bin entschieden der Ansicht, daß innerhalb gewisser Grenzen eine einmalige große Dosis weniger giftig ist, als dieselbe Menge in 2 oder 3 Teilen gegeben*), und zwar aus folgendem Grunde:

Durch die Untersuchungen von Croner und Seligmann haben wir zuerst erfahren, daß das Atoxyl nach der ersten Einspritzung weitaus schneller wieder ausgeschieden wird, als nach späteren Einspritzungen. Um ein Beispiel zu geben, werden von 0,5 g, die man mit der ersten Einspritzung einführt, 0,4 g sehr bald, d. h. innerhalb der ersten 12 bis 24 Stunden wieder ausgeschieden und nur höchstens 0,1 g bleibt noch einige Tage im Körper zurück; d. h. mindestens 80 Proz. des Atoxylarsens verlassen relativ schnell den Körper. Nach der zweiten Einspritzung von 0,5 g werden in der gleichen Zeit nur noch ca. 0,25 ausgeschieden, und die übrigen 50 Proz. bleiben im Körper länger zurück. Nach der dritten und den weiteren Einspritzungen wird die Menge des schnell ausgeschiedenen Arsens immer geringer. Spritze ich also eine Dosis von 0,5 g in einer einzigen Einspritzung ein, so dürfte nur 0,1 etwa die Menge sein, die länger im Organismus zurückbleibt und dort allmählich die schädigenden Wirkungen auf die Zellen ausüben kann. Spritze ich aber zweimal 0,25, so würden nach der ersten Einspritzung 0,05 zurückbleiben, nach der zweiten Einspritzung 0,125, zusammen 0,175, d. h. 75 Proz. mehr usw. Man sieht also, daß das im Organismus retinierte Arsen, das auf die Zellen des Organismus schädigend wirken kann, um so größer wird, je zahlreicher die Einspritzungen sind, daß also die Zahl der Einspritzungen für das Entstehen von Vergiftungen fast noch mehr maßgebend ist, als die Größe der Dosis. Daher sehen wir auch, daß für die Fälle, in denen Sehnervenatrophie aufgetreten ist, keineswegs immer die Höhe der Dosen allein ausschlaggebend war, sondern ebenso der Umstand, daß die Autoren zwischen den einzelnen häufigen Einspritzungen zu geringe Pausen gemacht hatten.

Als Beweis dafür, daß es wiederholte Einspritzungen sind, welche die Gefahr der schädigenden Wirkung auf den Sehnerven steigern, möchte ich die Erfahrungen von Beck[58]) anführen.

Ursprünglich erhielten die Schlafkranken an zwei aufeinanderfolgenden Tagen 0,4 g Atoxyl mit Pausen von 10 bzw. 20 Tagen. Da keine Nebenerscheinungen auftraten, stieg man auf 1,0 g jeden 5.—6. Tag; eine andere Serie bekam 6 bis 7 Tage hintereinander 0,3 g, eine dritte 0,5 bis 0,8 g usw. Bei dieser intensiven Behandlung traten Sehstörungen auf, die bei 23 Negern zu dauernder Amaurose, bei 7 zu vorübergehender Sehschwäche führten, die mit Aussetzen des Mittels wieder verschwand. Am gefährlichsten war anscheinend die länger fortgesetzte Darreichung kleiner Mengen**).

---

*) Nach meiner Ansicht würde also eine einmalige Einspritzung von 0,75 g weniger giftig und wirksamer sein, als zweimal wöchentlich 0,375 g.

**) Diese „kleinen“ Mengen sind schon ziemlich erhebliche Dosen (0,3—0,5 g).

Ein geradezu klassisches Beispiel für die Richtigkeit dieser Annahme bilden ferner die Fälle von Watermann[59]) bei Lues cerebri und tabischer Opticusatrophie. In jedem Falle gab er pro dosi 0,5 g Atoxyl. In dem 1. Falle wurden 12 Einspritzungen und zwar innerhalb 4 Wochen, d. h. jede Woche 1,5 g, gemacht. Im 2. Falle wurden 14 Einspritzungen gemacht zwischen dem 4. Juni und dem 1. Juli, d. h. pro Woche 1,75 g. Im 3. Falle wurden 18 Einspritzungen gemacht zwischen dem 5. Juni und dem 29. Juni, ohne daß die Sehstörungen, die vorher bestanden, vermehrt wurden. Im 4. Falle wurden 8 Einspritzungen gemacht zwischen 17. Juni und 1. Juli, d. h. innerhalb 2 Wochen, d. h. pro Woche 2 g, als die Sehschärfe deutlich abzunehmen begann. Im 5. Falle wurden 6 Einspritzungen gemacht zwischen 17. Juni und 28. Juni. Am 5. Juli trat Ikterus auf, die Sehstörungen, die vor den Einspritzungen bestanden, wurden nicht verändert. Im 6. Falle wurde eine Einspritzung von 0,35 am 24. Juni gemacht, dann 0,5 g 7mal bis zum 6. Juli. Im 7. Falle wurden zwischen 13. Juni und 13. Juli 10 Einspritzungen gemacht mit Verschlechterung des Sehvermögens. Im 8. Falle wurden zwischen 15. Juni und 5. Juli 10 Einspritzungen gemacht ohne Veränderung des Sehvermögens. Im 9. Falle wurden zwischen 13. und 28. Juni 8 Einspritzungen gemacht, wobei sich die Sehschärfe verringerte. Im 10. Falle wurden 11 Einspritzungen zwischen 15. Juni und 7. Juli gemacht ohne Veränderung der Sehschärfe.

In diesen Fällen hat eine derartig gehäufte Einspritzung von größeren Dosen, 0,5 g, stattgefunden, daß man sich nach dem heutigen Stande unserer Kenntnis wundern muß, daß nicht weit mehr Nervenschädigungen stattgefunden haben. Diese Fälle, in deren 2. Teil schon eine Sehnervenatrophie bestand, werden von den Gegnern des Atoxyls als Hauptbeweismaterial für die Gefährlichkeit des Atoxyls zitiert.

Sehen wir uns weiter in der Literatur die Fälle an, in denen es zur Erblindung kam, so finden wir, daß in keinem einzigen Falle eine **einmalige** Injektion von Atoxyl eine Sehstörung hervorgerufen hat, daß sie dagegen fast nur in solchen Fällen aufgetreten ist, wo schnell hintereinander, nur in kurzen Pausen von 1 oder 2 Tagen zahlreiche Atoxylinjektionen gemacht worden sind, insbesondere dann, wenn die Atoxyldosen größere (0,5 g und mehr) waren. Es geht daraus hervor, daß die chronische Atoxylvergiftung, nicht die akute, auf den Sehnerven schädigend einwirkt. Das trifft natürlich auch für andere Derivate der Phenylarsinsäure zu und wir müssen daher, ganz gleich welches Derivat des Atoxyls wir in Zukunft nehmen, darauf achten, daß wir lieber eine einmalige größere Dosis als mehrmals mittlere geben; und wo wir nicht mit einer einzigen Einspritzung auskommen, sollen wir die Pausen zwischen den Einspritzungen möglichst groß wählen.

Wir sehen also, daß eine solche unzweckmäßige Behandlung, die in der Verzettelung mit kleineren Dosen besteht, nicht nur die Gefahren für den Patienten, d. h. die gefährlichen Nebenwirkungen, steigert, sondern auch die therapeutische Wirkung herabsetzt. Die Gründe für beide Erscheinungen sind folgende: Der Abbau des Atoxyls ist anscheinend ein anderer nach späteren Einspritzungen als nach den ersten, es wird z. B. mehr anorganisches Arsen in den späteren Einspritzungen aus Atoxyl abgespalten als nach der ersten Einspritzung (Lockemann und Pauke[93]). Nach der ersten Atoxyleinspritzung er-

scheint fast alles Arsen im Harn in atoxylähnlicher Form wieder; je mehr Atoxyleinspritzungen aber gemacht werden, um so weniger Arsen ist in aromatischer Bindung im Harn nachzuweisen, es muß also der Abbau des Atoxylmoleküls nunmehr verändert sein. Diese veränderte Reaktion der tierischen Zellen gegenüber dem Atoxyl findet ihr Gegenstück in dem bekannten Verhalten der Trypanosomen. Ehrlich[26]) zeigte, daß die Trypanosomen, die auf die ersten Einspritzungen vom Atoxyl nicht abgetötet werden, häufig atoxylfest geworden waren, d. h. also, daß ihr Verhalten gegenüber dem Atoxyl bzw. dem aus ihm gebildeten trypanosomenfeindlichen Produkte ein anderes war als vorher. Bei den Organzellen ist es umgekehrt; sie werden im Gegensatz zu den Trypanosomen nicht arsenfest, sondern durch den veränderten Abbau des Atoxyls immer mehr geschädigt.

So laufen wir also Gefahr, einerseits durch vorsichtig tastende erste Einspritzungen die Trypanosomen und Spirochäten, die wir abtöten wollen, gegen unser Mittel immun zu machen; andererseits machen wir umgekehrt die Organzellen, noch ehe wir unsere eigentliche Therapie begonnen haben, besonders für die Arsenaufnahme und Wirkung empfindlich. Diese Gründe sind sicherlich maßgebend dafür, warum die Autoren, die mit einer gewissen Vorsicht bei der Atoxylbehandlung vorzugehen versuchten, sei es, daß sie öfters mittlere Dosen nahmen, sei es, daß sie gar von kleinen Dosen langsam auf große stiegen, nicht nur die Wirksamkeit ihrer Therapie verschlechterten, sondern ihre Therapie nun erst recht zu einer gefährlichen für den Kranken gestaltet haben*). Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß vielfach andere, angeblich dem Atoxyl gleich zusammengesetzte Verbindungen (Arsanilat, Soamin) verwandt wurden, die, wie Uhlenhuth[101]) festgestellt hat, erstens eine erheblich größere Giftigkeit für Versuchstiere zeigten als das Original-Atoxyl der Vereinigten chemischen Werke, zweitens obendrein bedeutend weniger wirksam sich den Mikroorganismen gegenüber verhielten. Das dürfte manche Differenz in bezug auf die Wirkung und die Giftigkeit in den Angaben der Autoren erklären. Dazu kommt noch, daß trotz meiner Hinweise[102]) über die Zersetzlichkeit des Atoxyls zumeist gar nicht tyndalisierte Lösungen beim Menschen angewandt wurden, sondern Lösungen, die in gewöhnlicher Weise durch Aufkochen sterilisiert und dadurch teilweise zersetzt waren.

Diese Auseinandersetzungen sind um so nötiger, als einzelne Ärzte die Erblindungsgefahr in ganz unglaublicher Weise übertreiben; sie tun so, als ob jeder Kranke, der mit Atoxyl, selbst mit geringen Dosen, 0,1—0,2 g, behandelt wird, dieser Gefahr ausgesetzt sei und verlangen,

*) Diese Auseinandersetzung gilt nur für große Dosen Atoxyl (0,7 bis 1,0 g) bzw. mittlere (0,5 g); bei kleinen Dosen (0,1 bis 0,2 g) sind bei Kranken, die nicht schon bei Beginn der Behandlung an Sehstörungen litten, niemals solche beobachtet worden. Ich machte bei Anämischen, Krebs usw. entweder zwei- bis dreimal wöchentlich eine Injektion von 0,1 g oder einmal von 0,2 g, ohne bei vielen Hunderten so Behandelten auch nur die geringste Störung, insbesondere auf die Augen, beobachtet zu haben. Im ganzen spritzte ich nur 1—2 g ein und pausiere dann für 3—4 Wochen.

dies Mittel ganz aus dem Arzneischatz zu streichen. Dagegen muß betont werden, daß nach Darier[107]) u. a. sogar die Augensyphilis durch Atoxyl in ganz ausgezeichneter Weise beeinflußt wurde. Man muß ferner bedenken, daß Salmon nach 1349 Einspritzungen, die er bei 181 Kranken gemacht hat, nicht ein einziges Mal eine Sehstörung beobachtete. Dabei waren die Dosen ziemlich beträchtlich, jede Einspritzung betrug 0,5 g, in einzelnen Fällen sogar 0,7—1 g. Einzelne Kranke haben innerhalb weniger Monate erhebliche Dosen erhalten, so ein Kranker 21 g innerhalb 165 Tagen, ein anderer 13 g innerhalb 120 Tagen, ein dritter 18 g innerhalb 196 Tagen, ein vierter 17,05 g innerhalb 180 Tagen. Hallopeau hat bei 160 Kranken niemals eine Sehstörung gesehen. Lassar, der ebenfalls mehrere hundert Kranke mit dem Atoxyl behandelte, betont die Ungiftigkeit des Präparats, und auch ich habe, trotz fast täglicher Anwendung des Atoxyls seit dem Jahre 1902, nicht eine einzige Sehstörung zu beklagen gehabt. Trotzdem ist das Vorkommen einer Erblindung ein so trauriges Ereignis, daß wir, wenn wir größere wiederholte Einzeldosen anwenden, wie sie bei der Syphilis und bei der Schlafkrankheit nötig sind, uns doch in jedem Falle die Frage vorzulegen haben, was wir riskieren. Daß aber auch die Etappenbehandlung mit Atoxyl sich so verbessern läßt, daß die Sehstörungen, die früher 1 Proz. bei der erfolgreichen Behandlung der Schlafkrankheit betrugen, jetzt zu den seltensten Ereignissen gehören, geht aus den Mitteilungen von Uhlenhuth hervor, die er auf Grund der dem Kaiserl. Gesundheitsamt gemachten Berichte aus Afrika auf dem Deutschen Kolonialkongreß mitgeteilt hat.

Die Pathogenese der Schädigungen des Auges durch Atoxyl läßt sich nach Igersheimer und Birch-Hirschfeld und Köster[60]) dahin zusammenfassen, daß die Atoxylerblindung beim Menschen in der weit überwiegenden Mehrzahl der Fälle unter dem Bilde der einfachen progressiven Sehnervenatrophie auftritt, wobei die Abblassung der Pupille sehr früh eintritt, und nur ganz ausnahmsweise z. B. bei den beiden Fällen von Fehr[28]) war die Amblyopie stationär und ging unter dem Bilde der retrobulbären Neuritis einher. Wie der Sektionsbefund von Nonne zeigt, lassen sich Veränderungen der Sehfaserung in der Nähe Chiasma erkennen; diese Veränderungen sind rein parenchymatös. Versuche mit lokaler Applikation des Atoxyls am Auge zeigten, daß nach kleinen und mittleren Giftmengen sowohl bei Injektion in den Glaskörper als auch unter die Bindehaut nur die nervöse Substanz der Degeneration anheimfallen kann. Die Erblindung nach Atoxyl trägt in ihrem klinischen Verlauf beim Menschen einen durchaus anderen Charakter als die Arsen- und Anilinerblindung. Chemische Untersuchungen zeigten, daß im Bulbus starke Affinitäten zu dem Atoxylmoleküle bestehen, aber nicht zu dem anorganischen Arsen.

Diese Störungen führten zu dem Bestreben, das Atoxyl zu „modellieren“, d. h. durch Substitution, Reduktion und Oxydation die bekannten chemischen Veränderungen vorzunehmen, um aromatische Arsenprodukte herzustellen, die die gewollte therapeutische Wirkung in verstärktem Maße zeigten, dagegen die eben charakterisierten unangenehmen

Eigenschaften, insbesondere auf die Augen nicht mehr entfalteten. Diese Nebenwirkung bleibt auch bestehen, wenn man Veränderungen nur an der Amidogruppe vornimmt (Arsacetin, Arsenophenylglycin). Die schädigenden Wirkungen sind zum Teil noch erheblicher als beim Atoxyl. Insbesondere hat Ehrlich mit dem Arsacetin schwere Veränderungen im Gebiete des Acusticus nachweisen können, die Röthig auf eine Reizun des Nervus vestibularis bezieht, so daß nicht selten mit Arsacetin vorbehandelte Mäuse zu sog. Tanzmäusen werden. Ehrlich[61]) hat daher diese Gruppe der Arsenikalien verlassen und sich den Oxyamidophenylarsinsäuren zugewandt, die er nicht mehr für neurotrop hält. Diese Annahme Ehrlichs, insbesondere die Betonung der geringen Giftigkeit des Reduktionsproduktes der p-Oxyamidophenylarsinsäure, des Salvarsans, hat eine heftige Diskussion hervorgerufen. Was die stärkste aller

OH

NH_2

$As \lt {OH \atop OH}$

‖

O

Oxyamidophenylarsinsäure

Abb. 8.

Neurotoxikosen, die Erblindung, anbelangt, so dürfte so viel sicher sein, daß Erblindungen, wie wir sie beim Atoxyl erlebt haben, nach dieser Substanz, solange wir bei der bisherigen Applikation von 2, 3 Dosen bleiben, kaum zu befürchten sind. Ich glaube aber, daß die geringere Erblindungsgefahr durch Salvarsan nicht so sehr auf dem Mangel der Organotropie der Oxyamidophenylarsinsäuren beruht, sondern mehr darauf, daß wir bei der Syphilis mit diesem Mittel mit kleineren und selteneren Dosen die von uns gewünschten therapeutischen Erfolge erzielen als beim Atoxyl. Denn man darf den Oxyphenylarsinsäuren z. B. die Neurotropie nicht ohne weiteres absprechen; das ist durch Beobachtungen von Buschke[62]), Fischer[63]), Finger[64]), Brandenburg[65]), Blaschko[66]) u. a. einwandfrei festgestellt. Wenn solche Nervenlähmungen auch nur relativ selten sind, so darf man doch nicht vergessen, daß sie schon nach 1 oder 2 Einspritzungen von Salvarsan beobachtet wurden. Wir haben also keine Veranlassung, den Oxyamidophenylarsinsäuren jede Neurotropie abzusprechen; allerdings, und das ist immerhin schon ein bedeutender Gewinn, ist diese Neurotropie gerade dem N. opticus gegenüber geringer als beim Atoxyl. Dies beweisen auch die Tierversuche von Igersheimer, aber sie zeigen auch, daß eine geringe Affinität von Arsen zu dem Bulbus der Katze auch beim Salvarsan vorhanden ist*).

*) Es ist bisher nach Salvarsaninjektion erst ein Fall von einseitiger Erblindung veröffentlicht worden, der kaum anders als durch Salvarsan herbeigeführt sein kann. Es handelt sich um einen 25jährigen, vorher ganz gesunden jungen Mann mit frischer Syphilis, bei dem die Erblindung kurze Zeit nach der Injektion einsetzte und dann unaufhaltsam weiter schritt (Nicolas und Moutot[111]). In anderen Fällen (Finger u. a.) ist die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß frühere Arsenkuren (Enésol, Arsacetin) den Boden für die Erblindung geebnet haben.

Es liegt mir demnach fern, etwa alle Nervenschädigungen nach Salvarsan als Salvarsanschädigungen aufzufassen. Im Gegenteil, die meisten sind, wie Ehrlich will, Neurorezidive, denn sie verschwinden nach weiteren Salvarsangaben bzw. nach Quecksilberbehandlung. Aber für eine kleine Anzahl trifft diese Auffassung nicht zu (Finger u. a.[43]) und die Neurorezidive dürften auch so zu erklären sein, daß Salvarsan in der Nervensubstanz einen Locus minoris resistentiae schafft, wo sich dann das syphilitische Virus etabliert.

Ähnlich müssen wir wohl auch die Sachlage betrachten, wenn wir das Quecksilberatoxyl in bezug auf seine Nebenwirkungen ansehen. Es ist natürlich unwahrscheinlich, daß dadurch, daß das Quecksilber in Salzform mit der Phenylarsinsäure verbunden ist, nunmehr die Neurotropie des Arsens sich verändern soll. Ich bin für diese Verbindung noch weit mehr als beim Salvarsan der Ansicht, daß das Fehlen der Neurotropie darauf beruht, daß wir bei seiner Anwendung bei kleinen Dosen bleiben können und müssen. Infolge der hohen Giftigkeit des Quecksilbers vermeiden wir die dem Arsenanteil innewohnende Neurotropie; selbst wenn wir die Dosen bis zu Vergiftungserscheinungen steigern, so bekommen wir nur die Symptome der Quecksilbervergiftung und nicht die der Arsenvergiftung, weil die hohe Giftigkeit des Quecksilbers es eben nicht zuläßt, so große Dosen einzuführen, wie sie zu einer Vergiftung durch den Arsenanteil nötig sind. Nicht das Präparat an und für sich zeigt also eine andere Affinität zu den Körperzellen wie das Atoxyl, sondern wir können es in einer Dosierung wirksam anwenden, bei der es für die Nervenzellen nicht toxisch ist. Es ist daher für mich pharmako- und toxikologisch als ein Quecksilberpräparat aufzufassen. Anders ist es dagegen nach meinen Untersuchungen bei den Arsenoverbindungen, bei denen Jod und Brom substituiert ist (Jodatoxyl, Bromatoxyl). Hier wird durch die Substituierung des Jod und Brom eine allgemeine vermehrte Affinität zu den Geweben, insbesondere zu der Leber geschaffen, so daß diese Präparate in einer Dosis, in der die nicht substituierten Produkte (Atoxyl) nicht toxisch waren, bereits schwere Veränderungen in der Leber und im Magendarmkanal hervorrufen, desgleichen in der Niere.

Auffällig ist hier insbesondere der mit gewisser Regelmäßigkeit zu beobachtende Ikterus, der schon nach einer Einzeldosis von 0,2 g gelegentlich und fast konstant auftritt, wenn man zweimal wöchentlich je 0,2 g injiziert. Hier handelt es sich nicht um ein Symptom der Jod- und Bromwirkung plus Arsenwirkung, sondern um eine Verstärkung der Affinität der Leberzellen zu dem Arsen durch das gleichzeitige Vorhandensein von Jod und Brom. Die Arsenikalien wirken ja überhaupt häufig schädigend auf die Leber, und so sehen wir auch, am seltensten allerdings nach Atoxyl, dagegen nicht ganz so selten nach Salvarsan, Ikterus auftreten. Eine gleiche schädigende Eigenschaft kommt den Arsenikalien für die Niere zu, und wenn von L. Michaelis anfangs die Ungiftigkeit des Salvarsans auf die Niere betont wurde und sogar Heilung von syphilitischer Nephritis durch Salvarsan erzielt wurde, so

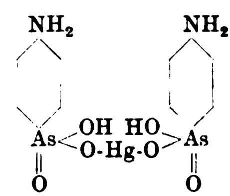
ist es wohl richtig, daß eine syphilitische Nephritis durch Salvarsan günstig beeinflußt, ja geheilt werden kann, aber die schädigende Wirkung des Salvarsans auf die Nieren im allgemeinen ist seit dieser Behauptung Michaelis' so häufig dargetan worden, daß wir keinen Grund haben, dem Salvarsan eine Ausnahmestellung unter den aromatischen Arsenkörpern seiner Wirkung auf die Niere nach einzuräumen; das gleiche gilt auch für das Herz. Es wurde schon im Beginn der Atoxylbehandlung von Lassar betont, daß Herzkranke Atoxyl schlecht vertragen; dies hat sich auch für die übrigen aromatischen Arsenpräparate, insbesondere für das Salvarsan feststellen lassen. Wir sehen weiter, daß die Vergiftungserscheinungen nach den aromatischen Arsenikalien nicht identisch sind mit den anorganischen Arsenvergiftungen. Bei den letzteren stehen die Magen-Darmsymptome, die choleraähnlichen Erscheinungen, im Vordergrunde. Solche Symptome habe ich häufig vermißt; ich beobachtete sogar nicht selten Verstopfung. Ferner treten die Vergiftungssymptome, namentlich der Herzcollaps, meist gar nicht am ersten Tage der Applikation, sondern erst am zweiten, dritten, ja selbst am fünften Tage und noch später nach der Injektion auf, und dies ebensogut nach Atoxyl usw. wie nach Salvarsan. Ich kann daher keineswegs zugeben, daß das Vorhandensein eines mehrtägigen Zwischenraums zwischen Injektion, Collaps, Blutung, Parese, Krämpfen usw. gegen Arsenvergiftung spricht.

Wenn wir nun noch einmal kurz rekapitulieren, inwieweit die Variierung der Konstitution der aromatischen Arsenkörper die Wirkung derselben in bezug auf die Parasiten und die Organe verändert, so ergibt sich, daß Veränderungen an der Amidogruppe, insbesondere die Einführung eines Acetylrestes zwar die Giftigkeit für kleinere Versuchstiere (Mäuse, Ratten, Kaninchen) herabsetzt, daß dies aber für größere Tiere, insbesondere für den Menschen nicht der Fall ist. Eine Verstärkung gegenüber den Trypanosomen bzw. den Spirochäten vermag die Einführung der Acetylgruppe nicht hervorzurufen, wenigstens nicht bei der menschlichen Schlafkrankheit und nicht bei der Syphilis. Dagegen haben Veränderungen an der Arsengruppe, die in der Reduktion derselben bestehen, fast durchweg den spirillociden Charakter erhöht.

Die Einführung einer OH-Gruppe und die Stellung der Amidogruppe zum Arsen, wie sie im Salvarsan vorliegt, scheint die Affinität zum Nervus opticus erheblich herabzusetzen. Der Arsengehalt der einzelnen Präparate selbst spielt nicht eine so erhebliche Rolle für die Wirkung wie die Konstitutionsänderungen. Immerhin darf nicht vernachlässigt werden, daß wir mit dem Salvarsan fast doppelt soviel Arsen in den Organismus hineinführen, als mit dem Atoxyl, das heißt also, daß eine Dosis Salvarsan von 0,6 in dieser Beziehung ca. 1 g Atoxyl entspricht.

Nachdem Uhlenhuth, Roux, Metschnikoff, Salmon, Hoffmann und Neißer durch ihre grundlegenden Arbeiten die präventive und therapeutische Wirkung des Atoxyls bei der tierischen und menschlichen

Syphilis dargetan hatten, glaubte man, daß das Atoxyl, da es gerade in den Fällen, in denen Quecksilber und Jod versagt hatten, so Glänzendes leistete, dem Quecksilber überlegen sei. Schon sehr bald stellte sich heraus, daß dies eine irrige Auffassung war und daß es sich im wesentlichen bei den Erfolgen des Atoxyls mehr um schnelle symptomatische als um dauernde Erfolge gehandelt hatte. Es bestand, daher das Bestreben das Atoxyl auch mit jenen Substanzen zu kombinieren, deren Wirksamkeit gegen die Syphilis bereits seit Jahrzehnten erprobt war, nämlich mit dem Quecksilber und mit dem Jod. Die Kombination mit dem Quecksilber ließ sich einerseits so machen, daß man das Atoxyl einfach mit anderen Quecksilberpräparaten mischte; so läßt sich z. B. eine injizierbare Lösung von Salicylquecksilber und Atoxyl gleichzeitig in physiologischer Kochsalzlösung herstellen, oder es läßt sich einfach durch Zusammenbringen von Atoxyl mit irgend einem löslichen organischen Quecksilbersalz, z. B. mit Sublimat, das Quecksilbersalz der p-Amidophenylarsinsäure herstellen[67]) (s. Abb. 9). Es ist in



Quecksilbersalz der p-Amidophenylarsinsäure
Abb. 9.

der dermatologischen Literatur die Behauptung aufgestellt worden, daß das Atoxyl mit den Quecksilberpräparaten sich nicht vertrage und daher nicht gleichzeitig mit diesem gegeben werden darf. Für diese Ansicht ist auch nicht der Schimmer eines Beweises erbracht. Was nun das Quecksilberatoxyl anbelangt (p-amidophenylarsinsaures Quecksilber), so liegt es mir natürlich fern, für die Darstellung dieses Präparats irgendwelche Prioritätsansprüche zu erheben. Nachdem die Formel des Atoxyls gefunden und nachdem seine Wirkung auf die Syphilis festgestellt war, war es sowohl in chemischer wie in therapeutischer Beziehung selbstverständlich diese Quecksilberverbindung herzustellen und ihre Wirksamkeit auf die Spirochäten zu prüfen*). Diese Quecksilberverbindung ist im Tierexperiment nach Uhlenhuth außerordentlich wirksam; es ist möglich, mit ihr durch eine einzige Einspritzung einer nicht schädlichen Dosis Tiere dauernd zu heilen. Sie leistet nach Uhlenhuth im Tierexperiment dasselbe wie das später eingeführte Salvarsan. Über Quecksilberatoxyl haben sich in bezug auf die Anwendung beim Menschen E. Lesser[68]), Miekley[69]), Blaschko[70]), Boethke[71]) befriedigend, Lambkin[72]) begeistert, andere dagegen weniger günstig geäußert. Ich will hier nur das Urteil Lessers, wie er es in den Charité-Annalen publiziert hat und das sich auf Erfahrungen von über 127 Fälle

*) Das von Mamelli[73]) beschriebene Aspirogyl ist identisch mit dem Quecksilberatoxyl.

stützt, kurz wiedergeben. Nachdem Lesser die Ungiftigkeit des Präparats betont hat und vor allem, daß es nicht schädlich auf die Augen wirkt, führt er als besonderen Vorzug die geringen Mengen an, die man mit einer Kur (5—6 Injektionen) an Quecksilber und Arsen dem Organismus zuführt, nämlich im ganzen 0,55—0,65 g Hydr. atox., d. h. 0,16 Quecksilber und 0,12 Arsen.

Lesser berichtet, daß unter 14 Fällen 12 nach einer Dosis von 0,5 im ganzen geheilt waren, 2 dagegen nur gebessert. In allen diesen Fällen hatten vorher sehr deutlich sichtbare Erscheinungen bestanden. Unter den männlichen Fällen befanden sich 3 Fälle von Syphilis maligna, von denen einer ganz besonders schwer war und in dem sich das Präparat vorzüglich bewährte. Von Nebenwirkungen erwähnt Lesser, daß mehrmals Stomatitis auftrat; in einem Fall trat nach 2 Injektionen Albuminurie auf, die auch bei der Schmierkur bestehen blieb, Sehstörungen wurden in keinem Falle beobachtet.

Die Anwendung geschah auf der Lesserschen Klinik nach folgendem Rezept:

		Hydrargyrum atoxylic.		1,0	
		Ol. olivar. opt.		9,0	
		1.	Injektion	0,05	Hydrg. atoxylic.
nach	3—4 Tagen	2.	„	0,1	„ „
„	3—4 „	3.	„	0,1	„ „
„	7 „	4.	„	0,1	„ „
„	7 „	5.	„	0,1	„ „
„	7 „	6.	„	0,1	„ „
„	7 „	7.	„	0,1	„ „

Die Behandlung mit atoxylsaurem Quecksilber ist durch die Behandlung der Syphilis mit Salvarsan (Ehrlich) in den Hintergrund gedrängt worden, weil man auf Grund der ersten begeisterten Empfehlungen mit einer einzigen Einspritzung Salvarsan die Syphilis heilen zu können (Therapia magna sterilisans). Nachdem sich dies in den meisten Fällen als unmöglich herausgestellt hat und man auch vom Salvarsan mehrere Einspritzungen machen muß, und diese sogar intravenös, wegen der unangenehmen lokalen Nebenwirkungen, dürfte in der geringen Zahl der Einspritzungen nicht mehr der besondere Vorzug des Salvarsans liegen. Die Frage, welches Präparat vorzuziehen ist, dürfte abhängig sein von der Intensität der Wirkung und der Größe der Nebenwirkungen. Was die Schnelligkeit des Verschwindens der Symptome anbelangt, so sehen wir ebenfalls nach einer einzigen Einspritzung Atoxylquecksilber die Symptome in den meisten Fällen verschwinden, und wenn es nur darauf ankäme, so brauchte man die weiteren Einspritzungen in vielen Fällen nicht mehr. Aber wir wissen heute, daß das Verschwinden der Symptome noch lange keine Heilung bedeutet; die Dermatologen legen hierfür der Wassermannschen Reaktion eine ausschlaggebende Bedeutung bei, und diese wird in der Regel nach der Salvarsanbehandlung nicht öfters dauernd

negativ als nach den Hg-Kuren. Im übrigen muß man bedenken, daß wir mit dem Salvarsan bereits die größten möglichen Einzeldosen 0,6—0,7 g angewandt und die Heilerfolge nach diesen als Maßstab der Beurteilung ansehen, während wir z. B. beim Quecksilberatoxyl die Beurteilung gründen auf die verhältnismäßig geringen Dosen und Gesamtmengen, wie sie auf der Lesserschen Klinik bisher angewandt wurden. Ich selber habe mehrere Fälle gesehen, in denen ich mit einer dreimaligen Injektion von 0,25 in Pausen von je einer Woche überraschende Erfolge gehabt habe. Ob man aber allgemein so große Einzeldosen geben darf, das könnte erst durch Anwendung des Mittels in vielen hunderten Fällen entschieden werden.

In einem Fall von Zungensyphilis war bereits nach der ersten Einspritzung nach 3—5 Tagen ein großes kraterförmiges Geschwür bis auf einen kleinen Rest geheilt und nach 14 Tagen alles verschwunden, und der Betreffende ist jetzt seit $1^1/_2$ Jahren rezidivfrei und hat keine weiteren Kuren mehr gebraucht. In dem 2. Fall handelt es sich um einen Patienten mit einem tertiären Ulcus des Gaumens, der zu mir wegen unerträglicher Kopfschmerzen kam, die ihn seit mehreren Jahren fast jede Nacht so plagten, daß er nur schlecht schlafen konnte. Er bekam von mir 3 mal 0,25 g Atoxylquecksilber, jede Woche eine Injektion. Schon nach der 1. Einspritzung wurden die Kopfschmerzen erheblich besser, nach der 2. Einspritzung verschwanden sie vollständig und sind seit der Behandlung über 1 Jahr nicht mehr zurückgekehrt. Die Wassermannsche Reaktion, die vorher positiv war, ist negativ geworden und noch nach einem Jahr geblieben.

Trotzdem ist das Quecksilberatoxyl wohl heute klinisch durch das Salvarsan überholt; es ist auch im wesentlichen als Quecksilberpräparat anzusehen, da die Atoxylmenge, die mit ihm eingeführt wird, zu gering ist, um eine energische spezifische Wirkung auszuüben.

Die Substituierung von Halogenen, insbesondere von Jod, geschah in der Absicht, neben dem Arsen noch einen zweiten wirksamen Faktor, das Jod, zur Behandlung der Syphilis einzuführen. Solche Chlor-, Brom- und Jodpräparate wurden fast gleichzeitig von Bertheim[21]) und mir[75]) beschrieben. Sie können entweder gewonnen werden, indem durch Diazotieren der Amidogruppe diese durch das Halogen substituiert wird oder durch Einführung des Jods bei erhaltener Amidogruppe in der Metastellung zum Arsen. So ist entstanden die p-Amidojodphenylarsinsäure und die p-Amidodibromphenylarsinsäure (Lüdecke). Bisher haben sich die Jod- und Bromarsenikalien keinen sicheren Platz in der Therapie erringen können. Man muß im Vergleich zum Atoxyl mit der Dosis sehr hinuntergehen, da ihre Giftigkeit eine erhöhte ist. Während ein Kaninchen von 2 kg fast noch 0,3 g Atoxyl verträgt, darf man über 0,1 g bei den entsprechenden jodierten Verbindungen nicht herausgehen. Der Mensch darf nicht mehr als eine einmalige Dosis von 0,1 bis 0,2 g erhalten. Diese Giftigkeit beruht nicht etwa bloß auf einer Addition der Jod- und Arsenwirkung, sondern es handelt sich um eine reine Arsenwirkung, die dadurch erhöht ist, daß die Organotrophie bei Substituierung von einem Wasserstoffatom des Benzols durch Halogen wächst. Bewiesen wurde diese Anschauung dadurch, daß bei Zuführung solcher Jod- und Bromarsenoverbindungen die Leber weit mehr Arsen aufspeicherte, als wenn die entsprechende halogenfreie Verbindung gegeben

wurde. Wenn auch einerseits die Vermehrung der Organotrophie der Arsenpräparate durch Halogen*) eine gewisse therapeutische Perspektive insoweit eröffnet, als wir das Jod nunmehr benutzen können, um das Arsen in solche Gewebe hineinzubringen, für die es bisher nur eine geringe Affinität hatte, also das Arsen hinführt in die Zellen, in denen Spirochäten eingekapselt dem Arsen schwer zugänglich sind, so ist doch für die jodierten Arsenikalien selbst wegen ihrer großen Giftigkeit bisher kein Platz in der Syphilistherapie, weil wir mit den für den Organismus möglichen Dosen 0,1 g pro dosi und Woche zu wenig von der wirksamen Substanz zuführen, als daß damit von einer erfolgreichen Therapie die Rede sein kann. Es haben daher diese jodierten Arsenikalien, die mit dem kurzen Namen Jodatoxyle**) von mir bezeichnet wurden, bisher nur sehr wenig Anwendung gefunden, auch bei den bösartigen Geschwülsten, obwohl sie insbesondere bei Sarkomen den nicht jodierten Arsenikalien in einschmelzender Beziehung überlegen zu sein scheinen.

J (Benzolring) As(=O)(ONa)(ONa)	NH₂, J (Benzolring) As(=O)(ONa)(ONa) + 5½ H_2O	NH₂, Br, Br (Benzolring) As(=O)(ONa)(ONa) + 5 H_2O
p-jodphenylarsinsaures Natrium	p-amidojodphenylarsinsaures Natrium	p-amidodibromphenylarsinsaures Natrium.
Abb. 10.	Abb. 11.	Abb. 12.

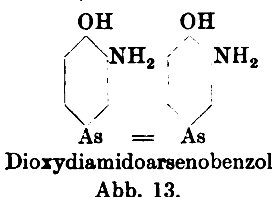
In dem **Hektine** wurde die Veränderung an der Amidogruppe vorgenommen, es ist Benzosulfoatoxyl, enthält nur 19 Proz. Arsen und ist, da das Atoxyl 24 Proz. enthält, auch entsprechend weniger giftig. Nach Mouneyrat soll diese Giftigkeit noch ein wenig geringer sein, als der Arsenmenge entspricht. Die Einspritzungen sind ebenso wie die des Atoxyls nicht schmerzhaft und verursachen in nicht giftigen Dosen nicht die geringsten Störungen, so daß sie unter die Haut gemacht werden können. Im allgemeinen soll man aber in die Glutäalmuskeln spritzen, und zwar 10—20 Tage lang eine Dosis von 0,01 cg in 1 ccm destilliertem Wasser gelöst. Die Totaldosis der Kur beträgt im Mittel 2, manchmal 3 g. Statt der täglichen Einspritzungen kann man jeden 2. Tag 0,02 g injizieren. Hat man 10—15 Einspritzungen von Hektine vorgenommen, so soll der Kranke 6—10 Tage sich ausruhen, bevor man eine neue Serie von Einspritzungen vornimmt. Vielfach wird das Hektine mit Hydrargyr. oxycyanatum kombiniert, und zwar spritzt man 0,02 g des Hektins plus 0,02 g des Quecksilbersalzes (Hektrargyre) ein. Die Einspritzungen von Hektrargyre müssen immer intramuskulär gemacht werden. Die wichtigsten Untersuchungen stammen von Balzer[77]), Hallopeau[78]) und Milian[79]). Hallopeau warnt vor

*) Die Jod- und Bromarsenoverbindungen, Abb. 10, 11, 12, erzeugen leicht Ikterus und schwere hämorrhagische Nephritis[75]).

**) Es handelt sich um die Dinatriumsalze der p-Jodphenylarsinsäure und die p-Amidojodphenylarsinsäure.

der Anwendung bei Arteriosklerose, ebensowie bei Kranken, bei denen der Opticus bzw. die Retina erkrankt ist. Balzer und Milian empfehlen die Kombination von Hektrargyre mit Hektine. Gauthier[80]) hat dann mitgeteilt, daß das Hektine von besonderem Erfolg gewesen ist in einem Fall, wo die Behandlung mit Quecksilber keinen Erfolg zeitigte. Einer besonderen Hervorhebung bedarf die Abortivkur, die neuerdings von Hallopeau mit dem Hektine vorgeschlagen worden ist, deren Ergebnisse aber vielfach angezweifelt werden. Sehstörungen sind ebenfalls nach Hektine beobachtet worden.

In dem Salvarsan hat Ehrlich nach vielen planvollen Untersuchungen (es sind weit über 600 Präparate dargestellt und geprüft worden) ein Mittel gefunden, das im Tierexperiment (Kaninchen) in einer verhältnismäßig kleinen Dosis, die von der toxischen ziemlich weit entfernt bleibt, die Syphilis heilt. Ehrlich und Hata brauchten zur Heilung 0,03—0,05 g Salvarsan pro kg Tier, das sie in der Regel intravenös einspritzten. Salvarsan ist das Dichlorhydrat des Dioxydiamidoarsenobenzol*). Es ist ein leicht gelblich gefärbtes Pulver, das besonders in heißem Wasser, dem 1—2 Tropfen Methylalkohol zugesetzt sind, sich leicht löst. Die Lösung reagiert, da sie das salzsaure Salz darstellt, stark sauer. Neutralisiert man diese saure Flüssigkeit durch Natronlauge, so wird allmählich das Dioxydiamidoarsenobenzol frei und fällt in Form eines gelben gelatinösen Niederschlages aus. Sobald ein geringer Überschuß von Natronlauge erreicht ist, bildet sich nunmehr das Natriumsalz, das sich in der wässerigen Flüssigkeit sofort wieder löst[83]).



Dioxydiamidoarsenobenzol
Abb. 13.

Das Präparat ist bekanntlich zuerst als neutrale Suspension von Wechselmann und Leonor Michaelis empfohlen worden, und zwar sollte es zwischen den Schulterblättern zur Seite der Wirbelsäule eingespritzt werden. Der Vorteil dieser Methode sollte der sein, daß die Schmerzen bei und nach der Injektion verhältnismäßig gering sind und daß man im Falle einer Arsenintoxikation bei der oberflächlichen Lage der Injektionsstelle event. die Möglichkeit hat, einen Teil des Depots wieder zu entfernen. Die intramuskuläre Methode besteht darin, daß die Flüssigkeit, sei es als saure, sei es als alkalische Lösung, sei es als Suspension mit Öl oder Paraffin in beide Glutäen eingespritzt wird. Alle diese Methoden haben sich als unzweckmäßig erwiesen; es hat sich gezeigt, daß das Präparat bei diesen Applikationen schwere Nekrosen hervorruft, die monatelang bestehen bleiben können und eine Gefahr

*) Das Präparat wurde von dem ausgezeichneten Mitarbeiter Ehrlichs, Bertheim, dargestellt.

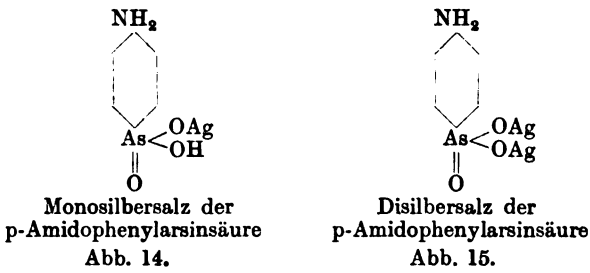
für den Patienten in gesundheitlicher Beziehung darstellen (Orth u. a.). Ferner hat sich aber auch gezeigt, daß die als Depot unter die Haut gebrachte Masse von dort häufig gar nicht resorbiert wurde und infolgedessen der erwartete Effekt ausblieb. Ganz besonders zu warnen ist aber vor der sauren Injektion, denn Hering[84]) hat dargetan, daß die saure Injektion weit giftiger ist, als die neutrale und alkalische. Aus allen diesen Gründen, insbesondere auch da die Wirksamkeit nicht den gehegten, allerdings durch die ersten Mitteilungen recht hochgespannten Erwartungen entsprach, sind alle diese Applikationsarten jetzt verlassen. In Anwendung kommt jetzt fast nur noch die intravenöse Injektion, die bei jugendlichen, kräftigen und ganz gesunden Individuen als relativ gefahrlos bezeichnet werden darf. Bei älteren dagegen, d. h. bei Personen, die das 40. Jahr überschritten haben, und überhaupt bei allen, die auf Arteriosklerose verdächtig sind oder die einen Herzfehler haben, ist die Anwendung des Mittels auf intravenösem Wege nicht so harmlos. Es sind bei solchen mehrere Todesfälle oder bedrohliche Erscheinungen vonseiten des Herzens beobachtet worden, und wenn sich auch bei der Sektion nicht immer das Bild der Arsenvergiftung hat nachweisen lassen, so muß doch gerade bei dem Mangel jedes Befundes bei der Sektion an plötzlichen Herzchok gedacht werden. Es braucht sich hierbei gar nicht um eine spezifische Wirkung (Arsenwirkung) zu handeln, es können die großen Flüssigkeitsmengen, insbesondere die Störung der Isotonie, schon solche plötzlichen Schädigungen im Kreislauf hervorrufen. Ehrlich selbst hat ja in ähnlicher Weise wiederholt zur Vorsicht gemahnt. Neuerdings behauptet Wechselmann, daß bei Anwendung von frisch destilliertem Wasser zur Herstellung der Salvarsanlösungen die Vergiftungserscheinungen ausbleiben, da ältere Lösungen auch nach dem Aufkochen giftiges Bakterienprotein enthalten. Doch dürfte dies wohl kaum alle beobachteten Zufälle erklären.

Was nun die Resultate des Salvarsans anbelangt, so kann man heute noch nicht ein definitives Urteil abgeben. In den meisten Fällen hat eine einzige intravenöse Injektion von Salvarsan 0,3 bis 0,5 g dasselbe geleistet, wie eine mehrwöchentliche Quecksilberkur, d. h. es sind die Symptome vollständig zum Verschwinden gebracht, in vielen Fällen sogar schneller als bei der Behandlung mit Quecksilber; aber eine solche einmalige Einspritzung hat ebensowenig wie eine einmalige Quecksilberkur zu einer dauernden Heilung der Krankheit geführt. Es ist nur selten gelungen, die Wassermannsche Reaktion zum dauernden Verschwinden zu bringen und nur ausnahmsweise, wo bisher nur ein Primäraffekt vorhanden war, den Ausbruch der Sekundärerscheinungen zu verhüten. Immerhin ist es in vielen Fällen eine Wohltat, mit einer Injektion das zu leisten, was sonst nur nach vielwöchentlicher Behandlung erreicht werden kann. Was nun das Auftreten der Rezidive anbelangt, so erscheinen dieselben häufig früher als nach den üblichen Quecksilberkuren, und dabei nicht selten in einer Form, wie man sie sonst erst in späteren Perioden antrifft (Neurorezidive). Ob das Salvarsan, wenn es in Etappen von 3 bis

5 Wochen wiederholt intravenös angewandt wird, zu einer dauernden Sterilisation des Organismus führt, und ob es vor allen Dingen in dieser Form unschädlich ist, darüber kann heute noch nichts gesagt werden. Ebensowenig kann es da, wo bereits degenerative Prozesse stattgefunden haben, noch wirken. Das ist nicht zu verlangen. Und so versagt es auch ebenso bei dem Wetterleuchten der Paralyse wie bei der beginnenden Tabes. Wir wollen daher nicht übertriebene Wirkungen antizipieren, sondern lieber gestehen, daß wir den Umfang der Salvarsanwirkung heute noch nicht kennen, aber so viel ist sicher, daß das Salvarsan bei der malignen Syphilis und in den Fällen, in denen Quecksilber und Jod versagen, gerade seine bedeutendsten symptomatischen Erfolge gezeitigt hat, daß es hier Fälle gibt, in denen Wirkungen von sehr langer Dauer erzielt sind, und in denen seine Anwendung nicht selten lebensrettend wirkte (Tomasczewski). Allerdings darf hier nicht vergessen werden, daß die hervorragende Wirkung der Arsenikalien auf die Syphilis maligna auch schon beim Atoxyl erkannt wurde, insbesondere wurde die Wirkung bei Jod und Quecksilber in refraktären Fällen betont, und daß durch Atoxyl ganz verlorene Fälle geheilt wurden (Syphilis magna) (Hoffmann, Roscher, Uhlenhuth u. a.). Ob aber sonst die Salvarsanheilwirkung, nicht die symptomatische Wirkung, dem Hg überlegen ist, darüber wissen wir nichts Bestimmtes. Wir haben ja bisher einen solchen Ausbau der Quecksilbertherapie wie bei den aromatischen Arsenkörpern noch nicht vorgenommen. Wir wissen ja auch nicht, wie sich die jetzt mit Salvarsan behandelten Fälle verhalten werden, wenn sie in die Periode kommen, wo dem Luetiker die Gefahr der Tabes und Paralyse drohen. Wenn man nun, wie es neuerdings vielfach geschieht, die Salvarsanbehandlung mit Quecksilberkuren und noch dazu mit den stärksten Quecksilberkuren, mit grauem Öl und Kalomel, kombiniert, so mag das ja natürlich, wenn der Kranke gleichzeitig mit den beiden stärksten Mitteln des Arsen- und Quecksilberarzneischatzes behandelt wird, am häufigsten zu günstigen Resultaten führen. Hierbei ist aber nicht zu erkennen, inwieweit die günstige Wirkung dem Salvarsan oder dem Quecksilber zukommt, und es ist doch immerhin gegen diese kombinierte Behandlung einzuwenden, daß bei dieser Therapie der Organismus mit zwei recht differenten Körpern gleichzeitig überschwemmt wird. Außerdem erhellt aus diesem Bestreben, daß die Idee, die Ehrlich verfolgte, durch eine bzw. zwei Injektionen innerhalb einer kurzen Zeit die Syphilis zur vollständigen Ausheilung zu bringen (Therapia magna sterilisans), sich bisher nicht hat verwirklichen lassen. Wohl sind einige Fälle beschrieben worden, in denen keine Sekundärerscheinungen vorgekommen sind, oder in denen sogar eine vollständige Heilung angenommen werden kann, aber es darf hierbei nicht vergessen werden, daß auch bei der bisherigen Quecksilberbehandlung nur nach einmaliger Kur eine Anzahl von Fällen niemals später Erscheinungen hatten (Dreuw), solange sich das bisher verfolgen ließ, und ferner, daß auch sicherlich Fälle von Syphilis zur Ausheilung kommen, ohne überhaupt behandelt zu sein. Bei dem kurzen

Zeitraum, der bisher seit Einführung der Salvarsanbehandlung verlaufen ist, ist es ferner unstatthaft, alle Fälle, die seit nunmehr 1 oder $1^1/_2$ Jahren rezidivfrei geblieben sind, für geheilt zu erklären, auch wenn die Wassermannsche Reaktion bisher nicht wieder positiv geworden ist. Das Resultat bei der Salvarsanbehandlung läßt sich daher bisher viel leichter nach der negativen als nach der positiven Seite genau schätzen und es läßt sich sagen, daß bis auf einen ganz kleinen Prozentsatz eine einmalige Salvarsaninjektion nur einen vorübergehenden symptomatischen, wenn auch häufig eklatanten, nicht aber einen dauernden Erfolg gezeitigt hat, dagegen scheinen die Resultate insbesondere für Abortiocuren besser zu sein, wenn man die Salvarsanbehandlung mit der Quecksilberbehandlung kombiniert. Sollte sich auch nur diese Kombination bewähren, so wäre auch dann die Einführung des Salvarsans als ein ganz hervorragender Fortschritt in der Bekämpfung der Syphilis zu begrüßen.

Wir erhalten 2 Silbersalze, wenn wir die p-Amidophenylarsinsäure mit Silbersalzen versetzen. In der ersten Silberverbindung ist ein H durch Ag ersetzt. Sie enthält 23,1 Proz. Arsen und 33,1 Proz. Silber. In dem zweiten Silbersalz sind beide Wasserstoffatome durch Silber ersetzt. Dieses Präparat enthält ca. 18 Proz. Arsen und 50 Proz. Silber. Beide Präparate sind in Wasser unlöslich und werden in Öl suspendiert angewandt. Ihre Anwendung geschieht gegen Gonorrhöe und Sepsis[94]). Zuerst ist der gonorrhoische Gelenkrheumatismus mit Erfolg



Monosilbersalz der p-Amidophenylarsinsäure Abb. 14.

Disilbersalz der p-Amidophenylarsinsäure Abb. 15.

behandelt worden; zu diesem Zwecke spritzte ich intramuskulär in der Nähe des erkrankten Gelenks 0,2 bis 0,5 der Verbindung ein, also 2—5 ccm der 10proz. Ölsuspension und zwar ist bisher ausschließlich das Monosilbersalz in Anwendung gezogen worden. Bei der Sepsis hat sich das Präparat bisher in ganz ausgezeichneter Weise bei der puerperalen Sepsis bewährt, während es in einem Fall von Sepsis nach einer Operation versagte. Eingespritzt wurden 0,3—0,5 g des Präparats in die Glutäen mit dem Erfolge, daß nach 24—48 Stunden die Temperatur zur Norm zurückkehrte (Joseph Hirsch[95]), Eisenberg[112]). Die Einspritzung kann nach 48 Stunden wiederholt werden. Nach meiner Ansicht handelt es sich um eine kombinierte Arsen- und Silberwirkung.

Obwohl bisher erst ein kleines Material vorliegt, so läßt sich doch sagen, daß einige recht schwere Fälle von puerperaler Sepsis und Piämie, bei denen die Prognose infaust war, äußerst günstig verlaufen, d. h. geheilt worden sind; Nebenwirkungen sind verglichen mit der gefährlichen Situation minimal. Es kommt zu einer schmerz-

haften Rötung und Infiltration an der Injektionsstelle. Mehrere Male entwickelte sich ein Absceß, der dann geöffnet wurde. Diese Absceßbildung, die angesichts der üblen Prognose der Krankheit keine besondere Bedeutung hat, dürfte wohl auf die Silberkomponente zurückzuführen sein, die ja eine mächtige Leukocytenansammlung hervorruft. Auch dem Atoxyl selbst kommt das Hervorbringen einer starken Hyperleukocytose zu, und man kann daher nicht in Abrede stellen, daß diese Art der Leukocytenansammlung bei der Heilung vielleicht eine Rolle spielt. Nierenreizungen sind nach der Anwendung von Silberatoxyl bisher nicht beobachtet worden, ebenso wenig hat sich eine Andeutung von Argyrie erkennen lassen. Dagegen kann schon heute gesagt werden, daß, wie dies in einem verzweifelten Fall von Pyämie mit Erfolg geschehen ist, weit größere Dosen Silberatoxyl angewandt werden können. Es wurden in diesem Falle, ohne daß eine andere Nebenwirkung als Absceßbildung an den Injektionsstellen beobachtet wurde, innerhalb 14 Tagen 6 mal 0,5 g Silberatoxyl in einer 10 $^0/_0$igen Emulsion von Olivenöl eingespritzt. Was nun die Frage anbelangt, welche Komponente im Silberatoxyl die Wirkung ausübt, ob die Amidophenylarsinsäure oder das Silber, oder beide, so müssen wir folgende Erwägungen anstellen. Von dem Silber wissen wir, daß ihm eine spezifische Wirkung auf die Konikokken zukommt, und man wird daher nicht fehlgehen, wenn man den Erfolg bei den gonorrhoischen Erkrankungen zum großen oder größten Teil der Silberkomponente zuschreibt. Immerhin halte ich es für wahrscheinlich, daß auch der Arsenkomponente ein schädigender Einfluß auf die Gonokokken zukommt, aber bewiesen ist es bisher nicht, denn ich habe bei der alleinigen Anwendung anderer Silberpräparate (Argoferment, Electragol), die nur Silber in kolloidaler Form enthalten, recht Günstiges gesehen. Zweifellos scheint mir dagegen die spezifische Wirkung des Arsens bei der Sepsis zu sein. Bei dieser Krankheit habe ich mich, obwohl ich manchmal günstige Erfolge mit Collargol, Electrargol etc. erzielt habe, doch im ganzen nicht davon überzeugen können, daß anscheinend verlorene Fälle durch diese kolloidalen Silberlösungen gerettet werden konnten. Ich habe mich zwar dem Eindruck einer günstigen Einwirkung des Silbers nicht entziehen können, aber diese Einwirkung war doch nicht genügend, um in schweren Fällen eine Heilung herbeizuführen. Ich habe niemals vom Collargol oder Electrargol solche Resultate gesehen, wie ich sie in 4 bisher von mir beobachteten schwersten Fällen von septischer Pyämie zu verzeichnen hatte. Ich nehme also schon deshalb an, daß die Arsenkomponente, wie sie in der p-Amidophenylarsinsäure vorliegt, für die Heilung der Streptokokkensepsis von Bedeutung ist. Es ist mir auch von anderer Seite berichtet worden, daß Atoxyl allein in einzelnen Fällen von puerperaler Sepsis eine auffällige Wendung zum Bessern herbeigeführt habe, und ich selbst bin auf die Idee gekommen, daß Silberatoxyl bei der Sepsis anzuwenden, weil ich bei einigen fiebernden Kranken, bei denen ich das Atoxyl injiziert hatte (inoperable Ge-

schwülste mit sekundärem Fieber) ein auffälliges Herabgehen der Temperatur beobachtete. Neuerdings sind zwei Arbeiten erschienen, die auch experimentell den Einfluß des Arsens auch bei der bakteriellen Injektion dartun. So hat Newmayer[113]) bei der Staphylokokkensepsis der Kaninchen das Atoxyl, wenn auch in geringem Grade wirksam gefunden und Lucksch[114]) behauptet das gleiche vom Salvarsan für die Streptokokken- und Staphylokokkensepsis der Kaninchen.

Man kann bei anderen infektiösen Prozessen eine Salbenbehandlung einschlagen. Es sind mit großem Erfolge Acnepusteln und kleinere Furunkel so behandelt worden. Ich benutze eine 20 proz. Atoxyl- oder Silberatoxylsalbe. Die Salbenbehandlung der Dourine auch der Tiersyphilis ist schon früher von Uhlenhuth[99]) erfolgreich mit 5—10 Proz. Atoxylsalbe unternommen worden.

Von Anfang an hatte ich daran gedacht, das Atoxyl bei den bösartigen Geschwülsten anzuwenden, und ich habe hier seit dem Jahre 1901 dieses Präparat verwandt. Die erste Publikation bei Geschwülsten geschah durch Bieringer, der einen 68 jährigen Patienten mit multiplen, ziemlich festen und großen Geschwülsten (Endotheliomata) unter der Haut, der Stirn und den beiden Wangen damit behandelte, kleinere Geschwülste befanden sich auf der Beugeseite beider Unterarme. Patient erhielt im ganzen 18 Spritzen à 0,2 g. Schon nach der ersten Injektion bildeten sich die Tumoren deutlich zurück und bald war auf der Stirn die Geschwulst, die anfangs gut hühnereigroß war, nur noch taubeneigroß. In ähnlicher Weise hatten sich die übrigen Geschwülste verkleinert. In einem andern Falle handelte es sich um ein 7 jähriges Mädchen, bei dem das ganze Gesicht mit kleinen gelblich braunen Warzen vollständig besät war. Auch hier wurden Injektionen von 0,2 g vorgenommen. Schon nach den beiden ersten Injektionen konnte man deutlich wahrnehmen, wie die Warzen kleiner wurden, und nach nur 9 Spritzen, die in zweitägigen Intervallen gegeben wurden, waren alle vollständig geschwunden.

Erwin Frank behandelte einen Fall von ausgedehntem Lymphom des Halses bei voraufgegangener Syphilis, das auf Quecksilber, Jod und andere Arsenpräparate nicht zurückging. Unter Atoxyl verschwand die Schwellung rasch.

Sick war der erste, der subcutane Atoxylinjektionen 0,05 bis 0,1 g pro dosi mehrere Wochen lang bei Sarkomen anwandte und in 3 Fällen günstige Erfolge erzielte. Holländer und Pecsi kombinierten bei Carcinomen Atoxyl mit Chinin. Die Patienten erhielten 10proz. Atoxylinjektionen, beginnend mit einem halben Cubicentimeter und täglich um einen Teilstrich steigend bis 0,1 und 0,2 g Atoxyl pro dosi und die. Sie behaupteten, nach 4—6 wöchentlicher Behandlung ein Zurückgehen der Krebstumoren beobachtet zu haben. Ich habe von Anfang an möglichst in der Umgebung des Krebses injiziert, insbesondere bei Mammacarcinomen, Dosen von 0,1, und zwar jeden zweiten Tag, bis 20 oder 30 Einspritzungen gemacht wurden. Dann wurde einige Wochen pausiert und darauf wieder angefangen. Ich habe

zwar mit dieser Behandlung in keinem Fall von Krebs einen deutlichen Rückgang gesehen, jedoch ein auffälliges Stabilbleiben der Tumoren mit Hebung des Allgemeinbefindens. In drei anderen Fällen ist der Tumor weiter gewachsen, aber doch mit einer sehr großen Langsamkeit. Es handelte sich allerdings in allen meinen Fällen um fortgeschrittene, nicht operable Carcinome. Später machte ich Atoxylinjektionen mit Novokain, angeregt durch Versuche von Spieß, wonach Novokaininjektionen die Tumoren bei Mäusen zum Verschwinden brachten. Ich nahm 1,0 g Atoxyl, 0,1 g Novokain, löste dies in 10 ccm Wasser und spritzte davon je 1 ccm ein. Hofbauer berichtet von Erfolgen bei Carcinomen und Sarkomen bei Menschen durch eine kombinierte Anwendung von Atoxyl, Tierblut, Cholestearin usw.[86]).

Später wandten Knopf und Fabian[85]) das Atoxyl gegen maligne Tumoren an.

Ohne jeden Erfolg wurde es angewandt bei einem Zungencarcinom. Etwas besser war der Erfolg bei einem Koloncarcinom. Innerhalb 4 Wochen wurden 2,8 g Atoxyl gegeben, das Allgemeinbefinden wurde wesentlich gebessert. In einem Fall von substernalem Tumor (Struma?) wurden insgesamt 6,3 g Atoxyl in 66 Tagen angewandt. Bei diesem Patienten zeigten sich schwere Störungen an den Augen. Es entwickelte sich eine beiderseitige Sehnerven-Atrophie mit hochgradiger Einschränkung des Gesichtsfeldes. Der Tumor wurde wesentlich weicher und zeigte nicht mehr die Infiltration wie bei der Aufnahme, auch wurden die subjektiven Beschwerden, Schmerzen und Husten bedeutend geringer. Die beiderseitige Sehnerven-Atrophie ist bei Aussetzen des Atoxyls nicht weiter fortgeschritten.

In neuerer Zeit habe ich Atoxyl mit arseniger Säure kombiniert und ferner mit Jodpräparaten, da ich glaube, daß auch dem Jod unter Umständen eine günstige Wirkung zukommt.

Ich verwende eine Lösung von 1 g Atoxyl, 0,02 bis 0,04 g Acidum arsenicosum und 10 ccm Aqua dest. Davon verbrauche ich jede Woche 1—2 ccm, d. h., wenn ich nur einmal wöchentlich spritze, 2 ccm pro dosi; wenn ich zweimal spritze, je 1 ccm. Ich habe die Überzeugung, daß diese Verbindung von Atoxyl mit arseniger Säure bedeutend wirksamer ist, als Atoxyl allein, eine Erfahrung, die ja Löffler und Babes bei Nagana und Pellagra gemacht hatten. — Ferner verwende ich eine Verbindung von Atoxyl mit Jod, die aber ziemlich giftig ist, so daß man sie nur ein- oder zweimal in Dosen von 0,1 wöchentlich anwenden kann. Ich beginne mit einer Mischung von 1,0 Jodatoxyl, 1,0 Atoxyl, 0,02 Acidum arsenicosum, 10,0 Aqua dest., spritze davon 1 ccm ein, mache dasselbe nach 8 Tagen noch einmal und fahre fort mit der oben erwähnten Mischung von Atoxyl und arseniger Säure.

Mit dieser Behandlungsmethode, die ich monatelang fortsetze, im ganzen habe ich bisher pro Fall 2—3 g Atoxyl verbraucht*), glaube ich in einzelnen Fällen Bemerkenswertes gesehen zu haben, namentlich in 2 Fällen von Tumoren der Unterleibsorgane. Der eine Fall wurde mir 1908 als ein maligner Tumor der Milz von der Poliklinik der ersten medizinischen Klinik zugeschickt. Die Frau hatte einen mächtigen Tumor, der weit über den Nabel ging. Sie wurde von mir ungefähr

*) Eine bestimmte Form hat diese Behandlungsmethode bisher noch nicht gewonnen.

ein halbes Jahr behandelt. Der Tumor ist vollständig verschwunden, Leukämie lag nicht vor. Nun kann man natürlich einwenden, es hätte sich um Pseudoleukämie oder um Lues gehandelt, Einwendungen, die selbstverständlich eine gewisse Berechtigung haben, und die auch in dem zweiten Fall, der ein ebenso eklatantes Resultat ergab, bestehen. In diesem Fall handelte es sich um einen Kellner, der an einem inoperablen Magen- und Lebercarcinom leiden sollte, das von verschiedenen Ärzten einmütig für ein solches gehalten war. Ich fühlte einen Lebertumor, der bis zum Nabel herunterging, und behandelte ihn ebenfalls mit Atoxyl und arseniger Säure. Der Tumor war gleichfalls vollständig verschwunden. Auch hier kam natürlich Lues als möglich in Betracht. In einem dritten Fall handelte es sich um eine Frau, die in einem hiesigen Krankenhause an einem linksseitigen Mammacarcinom operiert worden ist, die dann am 24. Mai 1909 zu mir kam und einen etwa einmarkstückgroßen Knoten in der Narbe zeigte. Ich schickte sie wieder in das Krankenhaus, in dem sie operiert worden war, zurück, wo man sie weiter beobachten wollte, und wo man ihr schließlich eine neue Operation anriet. Sie kam aber zu mir zurück und erklärte, daß sie sich unter keinen Umständen operieren lassen wollte. Sie erhielt dann von mir Injektionen mit Atoxyl und arseniger Säure in den nunmehr stark gewachsenen Tumor, und zwar die erste Injektion am 1. November 1909, ferner eine Injektion am 5., 12. und am 19. November, und zwar jedesmal dicht in die Umgebung des Knotens. Schon nach der ersten Injektion wurde der Knoten weicher, und am 19. war er bereits verschwunden. Weitere erfolgreich behandelte Fälle von Drüsentumoren habe ich neuerdings beschrieben[96]).

Wenn ich das Facit aus diesen Ergebnissen ziehe, so ergibt sich, daß es eine Anzahl von bösartigen Geschwülsten gibt, die klinisch unter der Diagnose Carcinom oder Sarkom gehen, die inoperabel sind, und die wir durch die Arsentherapie, insbesondere durch die aromatischen Arsenkörper (Atoxyl und Salvarsan) zur scheinbaren Heilung oder doch wenigstens zu einer ganz erheblichen Besserung bringen können. Es scheint, daß es bestimmte Formen der bösartigen Geschwülste sind, die sich besonders durch diese Therapie beeinflussen lassen, und zwar sind es einerseits die Osteosarkome beziehungsweise vom Knochen ausgehende Tumoren, andererseits Drüsentumoren. Von letzteren muß ich es vorläufig noch dahingestellt sein lassen, um was für Tumoren es sich dabei handelt. Ob dies alles syphilitische Geschwülste sind, wie Carl Lewin will, möchte ich bezweifeln, immerhin mag es sich um eine besondere Art von Tumoren, die noch nicht genügend erforscht sind, handeln. Recht gering dagegen waren die Erfolge bei primären Mamma-, Magen- und Lebercarcinomen (Gallenblasencarcinom), während die metastatischen Drüsen dieser Geschwülste öfters günstig reagierten.

In solchen Fällen von Mamma-, Magen- und anderen Carcinomen, in denen der Tumor von außen palpabel war, bin ich seit einiger Zeit dazu übergegangen, direkt in die Tumoren, nach dem Vorschlage von K.

Reicher, das Adrenalin*) einzuspritzen, das ja, wie dieser ausgezeichnete Forscher auch an Tieren gezeigt hat, sicherlich eine spezifische Einwirkung auf die Nekrotisierung der Tumoren ausübt, und das auch in Verbindung mit der Röntgenbestrahlung von Reicher und Lenz auf der Klinik von Fr. Kraus und Fritz Meyer auf der Lesserschen Klinik mit Erfolg in geeigneten Fällen angewandt wurde. Es ist mir auch in verschiedenen Fällen eine teilweise Nekrotisierung des Tumors gelungen, allerdings noch keine definitive Heilung, was aber auch, da es sich meist um sehr vorgeschrittene und sehr große Tumoren handelte, nicht zu erwarten war. Gleichzeitig behandle ich diese Patienten subcutan mit meiner Mischung von Atoxyl und arseniger Säure. Ich schlage die Arsenbehandlung auch in diesen Fällen ein, erstens, um damit eine allgemeine Roborierung des Organismus zu erzielen**), zweitens, weil ich mich ebenso wie Czerny und Caan davon überzeugt habe, daß das Atoxyl selbst die unerträglichsten Schmerzen, denen der Tumorkranke häufig ausgesetzt ist, in erheblichem Maße mildert***), und drittens, da ich auch bei den für die Arsenbehandlung nicht günstigen Tumorarten den Eindruck habe, daß wenigstens das periphierische Wachstum manchmal verlangsamt wird.

Was nun den Ort der Einspritzung anbelangt, so habe ich früher vielfach, und tue es auch jetzt noch gelegentlich, Atoxyl und arsenige Säure direkt in den Tumor eingespritzt†). Es kommt dadurch meist sehr bald zu einer Erweichung mit Durchbruch nach außen, vielleicht nicht so stark zur Verflüssigung, wie sie Czerny und Caan bei der intratumoralen Salvarsaninjektion beschrieben haben. Man muß aber mit der Herbeiführung solcher gewaltsamer Nekrotisierung natürlich sehr vorsichtig sein, schon wegen der Infektionsgefahr und noch mehr wegen der Blutungen, und es wird daher von Fall zu Fall zu prüfen sein, ob die intratumorale Erweichungsmethode anzuwenden ist. Sie wird sicher bei manchen Fällen sehr Gutes leisten, bei anderen aber, z. B. Magencarcinomen und anderen inneren Tumoren, wird man im Gegenteil stark nekrotisierende Mittel möglichst vermeiden, da sonst innere Blutungen entstehen können, die man nicht beherrschen kann. Die subcutane und intraglutäale Anwendung des Salvarsans ist wegen der heftigen Schmerzen, die danach auftreten, und wegen der großen Ne-

*) Meist spritze ich es gemeinsam mit Novocain, 1 ccm Adrenalin (1 : 1000) und 0,01 g Novocain. Man kann aber auch bis 0,05 g Novocain steigen. Man verdünnt diese Lösung mit 2 bis 5 ccm 1 % Kochsalzlösung, um dadurch die manchmal recht intensive Adrenalinwirkung auf das Herz abzuschwächen. Tritt starke Cyanose, die nach 3 bis 5 Minuten verschwindet, auf, so muß man die Adrenalin-Novocaindosis auf die Hälfte verringern.

**) Die Kranken nehmen selbst in vorgeschrittenen Fällen schnell an Gewicht zu.

***) Es war in der Tat manchmal geradezu erstaunlich, wie heftige Kopfschmerzen oder bei einem Zungencarcinom die Schmerzen in der Zunge verschwanden, als wenn ein Anästheticum angewandt worden wäre.

†) Einmal gelang es mir, durch Atoxyl-Novocaininjektionen intratumoral einen Tumor zum Verschwinden zu bringen. S. Med. Klinik 1907. Nr. 12.

krosen an der Injektionsstelle kaum möglich. Deshalb ist ja auch bei der Behandlung der Syphilis diese Methode verlassen worden, und wir sehen ja auch aus der Mitteilung von Czerny und Caan, daß in diesen Fällen eine zweite Einspritzung von Salvarsan, nachdem die Kranken die Erfahrungen der ersten Einspritzung hinter sich hatten, durch die Weigerung der Kranken unmöglich gemacht wurde. Es dürfte daher, wie auch Czerny und Caan ausführen, die intravenöse Salvarsananwendung die subcutane und intraglutäale für die Zukunft ablösen. Die intravenöse Injektion von Salvarsan ist relativ ungefährlich, wenigstens bei jugendlichen Individuen; nun haben wir es allerdings be Tumoren meist mit älteren Patienten zu tun, und da muß denn doch darauf hingewiesen werden, daß im vorgerückten Alter solche intravenösen Salvarsaninjektionen keineswegs immer harmlos verlaufen. Ich selbst habe einen Patienten beobachtet, bei dem ein in intravenösen Salvarsaninjektionen sehr erfahrener Kollege bei einem Falle von allgemeiner Sarkomatose eine intravenöse Injektion machte, die nach 24 Stunden zu einer Hemiplegie führte. Der sonst noch kräftige Patient ist dann einige Tage später gestorben. Auch Czerny und Caan betonen, daß bei kachektischen und heruntergekommenen Personen Salvarsaninjektionen nicht anwendbar seien. Ich glaube, daß man für die meisten Fälle daher die subcutanen Atoxylinjektionen in der Nähe des Tumors oder intratumoral wird bevorzugen dürfen, die den Vorteil absoluter Gefahrlosigkeit für sich haben, und die nach dem bisher in der Literatur vorliegendem Material in der Wirkung den Salvarsaninjektionen kaum nachzustehen scheinen.

Eine kombinierte Behandlung mit Atoxyl und Blut ist von Sticker vorgenommen worden. Er verfuhr folgendermaßen:

Nach einer Blutinjektion von 10—15 ccm folgte am nächsten Tage eine Atoxylinjektion von 0,01 g; letztere wurde am 4. und 6. Tage wiederholt, und am 8. Tage begann die Kur von neuem mit einer Blutinjektion von ebenfalls 10 bis 15 ccm Hammelblut. Die Wachstumskurve beim Hunde war eine kontinuierlich fallende und meist in 3—4 Monaten zum Abschluß gekommen.

Das Atoxyl soll dabei nicht direkt auf die Tumorzellen einwirken, sondern nach Art eines Katalysators durch Reizung des hämatopoetischen Systems, insbesondere des Knochenmarks, eine Vermehrung der tumorfeindlichen Stoffe zustande bringen[87]).

Vereinzelte überraschende Erfolge beim Krebs, namentlich bei Rezidiven, sah Schleich bei kombinierter Behandlung von Röntgenstrahlen und Einspritzung von kakodylsaurem Natron (0,05) pro dosi täglich in die Rezidivknoten. Es trat eine vollständige Heilung ein, so daß die von anderer Seite vorgeschlagene radikale Operation unnötig wurde.

Manheimer[89]) hat mit Atoxyl einen Fall von Sarkom der Wirbelsäule bei einem jungen Mädchen geheilt. Es handelt sich um ein osteoides Spindelzellensarkom mit myxomatösen riesenzelligen Partien, das von Prof. Voelcker operiert war. Nachdem in der ersten Zeit nach der Operation keine Besserung erfolgte, erhielt Patientin, deren Zustand fast hoffnungslos war, am 9. Mai alle 2 Tage 0,01 g Atoxyl

intravenös. Schon in kurzer Zeit besserte sich der Zustand derartig, daß die Patientin am 25. Juni 1910 völlig geheilt entlassen werden konnte. Sie sah blühend und kräftig aus und hatte nicht die geringsten Beschwerden. Zirka 5 Monate nach der Operation stellte sich die Patientin wieder vor, sie war völlig gesund. Manheimer meint, daß die intravenöse Injektion viel wirksamer als die subcutane und intramuskuläre sich erwiesen hätte. Irgendwelche Einwirkungen auf den Nervus opticus oder sonstige objektive Sehstörungen wurden nicht beobachtet. Manheimer zieht folgende Schlußfolgerung: „Die kritische Würdigung der Atoxyltherapie bei primären Sarkomen nach vorausgegangener, wenn auch unvollständiger operativer Enfernung des Tumors wird demnach dieselbe als ein Mittel anzuerkennen haben, das nach meiner Überzeugung die ernsteste Beachtung verdient; scheint doch damit die Möglichkeit gegeben, gewisse Arten von Sarkomen spezifisch zu behandeln." Sick wendet ebenfalls bei vom Knochen ausgehenden Tumoren, meist Sarkomen, mit gutem Erfolge zweimal wöchentlich 0,1 g Atoxyl intravenös an. Ferner haben v. Czerny und Caan[90]), sowie Heller[91]) über Heilungen von inoperablen Sarkomen durch intravenöse Salvarsaninjektionen berichtet.

Es kann in der Tat keinem Zweifel unterliegen, daß bei einer Anzahl auf Krebs und Sarkom verdächtiger, Geschwülste sich sowohl die Behandlung mit Atoxyl und arseniger Säure, als auch die Behandlung mit Jodatoxyl, Salvarsan oder anderen Arsenpräparaten von Erfolg gezeigt hat. Selbst wenn es sich in den geheilten Fällen nicht immer um Carcinom, Sarkom, sondern um Syphilis, Pseudoleukämie oder Tumoren unbestimmter Art gehandelt hat, so dürfte es doch, wie ich dies seit Jahren betont habe, wünschenswert sein, diese Arsenbehandlung in weiterem Umfange als bisher in allen verdächtigen inoperablen Fällen anzuwenden, da sicherlich bisher unter der Diagnose „inoperabler Krebs" eine Anzahl von Fällen gehen, die durch die Arsentherapie*) beeinflußbar sind. Diese Fälle aber werden leider meist gar keiner Behandlung unterzogen, weil sie eben für ein inoperables, d. h. für die Behandlung unzugängliches Carcinom gehalten werden und gehen so elend zugrunde, während sie durch Arsenbehandlung gerettet werden können. Die verschiedenartige Einwirkung des Atoxyls zeigt sich auch bei den tierischen Tumoren. Während Uhlenhuth und Weidanz bei einem Mäusecarcinom eine wachstumsbegünstigende Wirkung sahen, haben Sticker bei Hundetumoren und ich bei Ratten (Spindelzellensarkom) in einigen Fällen ein Verschwinden der Tumoren konstatiert.

Aber noch nach einer anderen Richtung ist diese Chemotherapie der bösartigen Geschwülste von Bedeutung, nämlich zur Vermeidung von Rezidiven. Diese Behandlung hat einzusetzen in der Zeit nach der Operation, denn selbst wenn der Chirurg die bösartige Geschwulst entfernt hat, ist der Kranke immer noch in der weitaus

*) Es sei hier noch an die älteren Erfolge, insbesondere von Lassar erinnert.

größten Anzahl der Fälle der Gefahr ausgesetzt, ein Rezidiv oder Metastasen zu bekommen. Ich habe früher ausgeführt, daß zur Verhütung dieser Rezidive von interner Seite meist nichts geschieht, und habe vorgeschlagen insbesondere die Behandlungsmethode mit Atoxyl und die physikalischen Methoden (Röntgenstrahlen, Radium) zu diesem Zwecke zu benutzen.

Schlußbemerkungen.

Es kommt für die trypanocide und spirillocide Wirkung darauf an, daß die wirksamen Produkte möglichst lange im Blute zirkulieren, damit das Werk der Vernichtung der Mikroorganismen ein möglichst vollständiges ist. Laufen wir doch Gefahr, wie die Untersuchungen Ehrlichs und seiner Mitarbeiter gezeigt haben, bei einer unvollständigen Abtötung der Mikroorganismen, wie sie sich durch die intermittierende Behandlung mit kleinen Dosen notwendigerweise ergibt, die Mikrobien geradezu gegen das Mittel, das wir zu ihrer Abtötung anwenden, giftfest zu machen. Wir werden uns also nicht wundern dürfen, wenn wir bei der intermittierenden Behandlung sehen, daß unsere therapeutischen Bestrebungen nicht selten versagen. Unser Kranker ist immer bei der intermittierenden Behandlung in Gefahr, mit der 3. resp. 4. Injektion usw. ein Mittel zu bekommen, das statt der zu bekämpfenden Spirochäten seine eigenen Zellen schädigt. Man muß daher dem Gedanken Ehrlichs, wie er in der Therapia sterilisans magna seinen prägnanten Ausdruck gefunden hat, möglichst mit einem Schlage, d. i. mit einer einzigen Dosis die Mikroorganismen zu vernichten, sicherlich zustimmen. So viel scheint aber leider sich bis heute trotz der zahlreichen ausgezeichneten Arbeiten nach dieser Hinsicht zu ergeben, daß diese Idee mit einer einzelnen Substanz meist nicht realisierbar ist, weder durch das Atoxyl allein bei der Schlafkrankheit, noch durch Salvarsan bei der Syphilis. Wir müssen den Gedanken der Kombinationstherapie, wie er zuerst von Laveran praktisch ausgeführt wurde, weiter ausspinnen. Und in gleicher Weise empfiehlt ja Ehrlich jetzt die Kombination von Quecksilber und Salvarsan. Das gilt auch für die bösartigen Geschwülste, wo Arsen allein in den weitaus meisten Fällen nicht genügt und wir nach anderen Körpern, die zu den Geschwülsten Affinitäten haben, suchen müssen. Ich habe hier begonnen, die Kombination mit Jodpräparaten und Adrenalin zu studieren. Ferner werden wir, wenn wir parasicid wirken wollen, auch für die Arsenikalien einen Punkt berücksichtigen müssen, der bei der Quecksilberbehandlung eine große Rolle spielt. Das ist nämlich die Frage der Anwendung von löslichen und unlöslichen Produkten. Bei der Injektionstherapie der Syphilis mit Quecksilber ist man wohl bisher im allgemeinen der Ansicht, den unlöslichen Präparaten eine größere und vor allem nachhaltigere Wirksamkeit zuzusprechen. Spritzt man ein unlösliches Präparat, d. h. ein Präparat, das in Wasser bzw. in physiol. Kochsalzlösungen unlöslich ist und deshalb an der Injektionsstelle ausfällt und erst allmählich wieder durch die Tätigkeit

der Gewebe in Lösung gebracht wird, so schafft man an der Injektionsstelle ein Depot der wirksamen Substanz. Von diesem Depot wird fortwährend ein Teil in die Blutbahn abgeführt und es dauert, wie die Feststellung der Ausscheidungsdauer lehrt, mehrere Tage, selbst Wochen, bis das Depot entleert und alles ausgeschieden ist. Auf diese Weise kommt eine kontinuierliche mikrobenabtötende Wirkung zustande, die tagelang währt, und die weit eher als eine plötzliche aber kurze Einwirkung imstande ist, alles zu vernichten. Ich sehe also in dieser Depotbehandlung einen nicht zu unterschätzenden Faktor in der Wirksamkeit aller schwerlöslichen Präparate und möchte daher ganz allgemein solchen Produkten vor den leicht löslichen den Vorzug geben. Ich stehe auch nicht an, damit prinzipiell der intramuskulären Injektionsmethode einen Vorzug gegenüber der intravenösen allein einzuräumen*). Bei der intravenösen wird allerdings in der Zirkulation sich für kürzere Zeit eine den Mikroben feindliche Substanz in stärkerer Konzentration befinden. Es braucht aber durchaus nicht der Fall zu sein, daß dies immer einen Vorzug bedeutet. Insbesondere nicht bei solchen Substanzen, die nicht direkt die Mikrobien abtöten. Ich glaube, daß die längere Einwirkung weniger konzentrierter Lösungen der kürzeren konzentrierterer überlegen ist. Auch das Salvarsan wirkt intravenös nicht stärker als intramuskulär. Nichts aber hindert uns, auch hier lösliche und unlösliche Präparate zu kombinieren, d. h. zu suchen, mit den löslichen eine schnelle Wirkung, mit den unlöslichen eine nachhaltigere zu erzielen. Eine Erfahrung aber müssen wir von nun ab unbedingt berücksichtigen im Hinblick auf die Arzneifestigkeit der Krankheitserreger und die Neurotropie der Arsenikalien, das ist, nicht durch Verzettelung der Dosen die Mikroorganismen, die wir abtöten wollen, arzneifest zu machen, wobei wir außerdem noch die Gewebe der Kranken schädigen. Die Vorsicht darf uns auch nicht veranlassen, etwas zu versäumen. Das nil nocere, das wir Ärzte selbstverständlich immer im Auge behalten wollen, darf nicht zum Hemmschuh oder gar Vernichter einer wirksamen Therapie werden. Dieser humane Leitsatz der Ärzte soll nicht zum Unheil der Kranken eine ähnliche Bedeutung gewinnen wie das summum jus in der Rechtspflege.

Ganz anders wie bei Bekämpfung der Mikrobien ist unsere Aufgabe bei der Behandlung der Tumoren. Hier soll das Mittel die Zellen des Tumors schädigen. Hier ist keine Rede davon, daß diese Zellen allmählich arzneifest werden. Infolgedessen kann hier eine intermittierende Behandlung mit kleinen Dosen rationell sein, indem mit jeder neuen Einspritzung die Affinität zu den Gewebszellen zunimmt.

Das Studium der therapeutischen Wirkung der aromatischen Arsenikalien hat somit eine Reihe von Tatsachen ergeben, die als prinzipielle Fortschritte unserer Kenntnisse, insbesondere der antiparasitären Therapie anzusehen sind. Das aromatisch gebundene Arsen

---

*) **Iversen** u. a. lassen schon deshalb der intravenösen Salvarsaninjektion nach 48 Stunden eine zweite intramuskuläre folgen.

ist bedeutend weniger giftig für die Tierzellen und dabei unvergleichlich stärker wirksam zur Bekämpfung der parasitären Mikroorganismen, der Trypanosomen und Spirochäten als anorganisches Arsen bzw. andere organische Arsenkörper (Kakodylate). Das Vorhandensein einer Amidogruppe im aromatischen Komplex erhöht die parasicide Wirksamkeit und verringert die tierzelluläre Toxicität. Veränderungen an der Amidogruppe, d. h. Ersatz einer oder beider Wasserstoffatome durch Methylgruppen oder durch ein Essigsäureradikal usw. haben bisher keinen besonderen Vorteil ergeben. Dagegen hat die verschiedene Stellung der Amidogruppe im Benzolring auf die Toxicität einen Einfluß, vergleiche die p-Amidophenylarsinsäure und die p-Oxyamidophenylarsinsäure und deren Derivate. Obwohl die dreiwertigen Arsenverbindungen manchmal im Gegensatz zu allen fünfwertigen die Trypanosomen im Reagensglas abtöten, hat sich doch keineswegs durchweg die therapeutische Überlegenheit der dreiwertigen den fünfwertigen gegenüber bewahrheitet. Im Atoxyl ist das Arsen fünfwertig, trotzdem ist es zur Bekämpfung der Trypanosomen, insbesondere der Schlafkrankheit das bisher unübertroffene Arsenikal. Dagegen ist zur Bekämpfung der Spirillosen (Rekurrens, Syphilis) das Salvarsan, in dem das Arsen 3 wertig ist, bei weitem dem Atoxyl überlegen. Einführung von Halogen (Jod und Brom) erhöht die Organotropie bedeutend. Daß dadurch die Wirkung gegenüber den Spirochäten verstärkt wird, ist zweifelhaft, dagegen wird die trypanocide Wirkung des Präparats abgeschwächt. Die Wirkung der aromatischen Arsenikalien ist zum größten Teil eine indirekte; weder Atoxyl noch Salvarsan töten im Reagensglase die Mikroorganismen. Daß überhaupt im Organismus eine Reduktion bzw. eine Umwandlung in direkt trypanocide bzw. spirillocide Körper statthat, ist zwar wahrscheinlich, aber nicht bewiesen. Die toxische Wirkung der aromatischen Arsenikalien auf die Körperzellen nimmt zu mit der Häufigkeit der Injektionen. Ihr Abbau wird modifiziert, es wird mehr anorganisches Arsen frei, wodurch die Empfindlichkeit der Gewebe erhöht wird, insbesondere können die Nervengewebe Schaden erleiden. Atoxyl, das bei einmaliger Injektion verhältnismäßig schnell den Körper durch die Nieren verläßt, wird nunmehr länger retiniert und wählt teilweise den Weg durch den Darm. Neben diesem veränderten Verhalten der aromatischen Arsenikalien bei öfterer Einspritzung geht einher eine Anpassung der Trypanosomen an dieselben. Sie werden arsenfest, d. h. sie widerstehen solchen Dosen, durch die sie früher abgetötet wurden. Diese Arsenfestigkeit ist meist nur gegen das Arsenikal vorsanden, das angewandt war, manchmal aber auch gegen andere Arsenikalien. Die Toxikologie der aromatischen Arsenikalien ist verschieden von der anderer pharmakologisch gebrauchter Arsenverbindungen. Sie wirken häufig erst nach tagelangem Latenzstadium; Erbrechen, Kolik, Durchfall, Herzkollaps, Ikterus, epileptiforme Anfälle, Lähmungen, Blutungen können auftreten. Die Affinität der p-Oxyamidophenylarsinsäure ist zum Nervus opticus geringer als die der p-Amidophenylarsinsäure. Erstere bevorzugt andere

Nerven (Acusticus, Facialis, Peroneus). Betont aber werden muß, daß solche Nervenlähmungen, insbesondere nach Salvarsan, sehr seltene Erscheinungen sind. Auch Sehstörungen nach Atoxyl kommen nach Verbesserung der Applicationsart viel seltener als früher vor und überhaupt nur nach Anwendung großer wiederholter Dosen.

Mit der Einführung des Atoxyls in die Medizin wurde demnach die Arsentherapie auf eine neue Grundlage gestellt. Es wurde ein Heilmittel zur Bekämpfung der Trypanosomen, insbesondere der Schlafkrankheit erschlossen, von der es bis dahin keine Rettung gab. Dann wurde die Heilwirkung des Atoxyls für die Spirochäten, insbesondere für die Syphilis ermittelt und somit das Fundament gelegt für die Arsentherapie der Syphilis, wie sie heute im Salvarsan ihren Höhepunkt gefunden hat. Die Aufklärung der Konstitution des Atoxyls schaffte aber erst die Möglichkeit durch systematische Studien die aromatischen Arsenikalien zu verbessern, ihre giftigen Wirkungen nach Möglichkeit auszuschalten und ihre therapeutischen Wirkungen in gleicher Weise zu erhöhen. So hat das Studium mit den aromatischen Arsenikalien, das vom Atoxyl seinen Ausgangspunkt genommen hat, uns zu einer Fülle theoretischer und praktischen Ergebnisse geführt, die sich mit höchster Wahrscheinlichkeit auch auf andern Gebieten der Chemotherapie als fruchtbar erweisen werden.

IV. Der Kalkstoffwechsel des gesunden und des rachitischen Kindes.

Von

Arnold Orgler-Berlin.

Literatur.

1. Arndt, J., Das Verhalten der Kalksalze in den Faeces und im Harn von Säuglingen bei Darreichung von gekochter und roher Milch. I. A. Breslau 1901.
2. Aron, H., Kalkbedarf und Kalkaufnahme beim Säugling und die Bedeutung des Kalkes für die Ätiologie der Rachitis. Biochem. Zeitschr. **12.** 1908. S. 28.
3. — und R. Sebauer, Untersuchungen über die Bedeutung der Kalksalze für den wachsenden Organismus. Ebenda. **8.** 1908. S. 1.
4. Bahrdt, H., Untersuchungen über das Symptom der Seifenbildung und die Ausscheidung der Basen im Darm des Säuglings. Jahrb. f. Kinderheilk. **71.** 1910. S. 249.

4a. — und F. Edelstein, Das Kalkangebot in der Frauenmilch. Ebenda. **72.** 1910. S. 16. Ergänzungsheft.

5. Berg, R., Über die Ausscheidung von per os eingeführten Phosphaten, besonders der Calciumphosphate. Biochem. Zeitschr. **30.** 1910. S. 107.
6. van den Bergh, A. H., Einfluß von Alkalizufuhr auf die Ammoniakausscheidung. Jahrb. f. Kinderheilk. **45.** 1897. S. 265.
7. Birk, W., Untersuchungen über den Einfluß des Phosphorlebertrans auf den Mineralstoffwechsel gesunder und rachitischer Kinder. Monatsschr. f. Kinderheilk. **7.** 1908. S. 450.
8. — Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. III. Mitteil. Die Bedeutung des Colostrums. Ebenda. **9.** 1910. S. 599.
9. — Beiträge zur Physiologie des neugeborenen Kindes. IV. Mitteil. Ebenda. **10.** 1911. S. 1.
10. — und Orgler, Der Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Ebenda. **9.** 1910. S. 544.
11. Blauberg, M., Experimentelle Beiträge zur Frage über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. Zeitschr. f. Biol. **40.** 1900. S. 1.
12. — Über den Mineralstoffwechsel beim natürlich ernährten Säugling. Ebenda. **40.** 1900. S. 36.
13. Brubacher, H., Über den Gehalt an anorganischen Stoffen, besonders an Kalk in den Knochen und Organen normaler und rachitischer Kinder. Ebenda. **27.** 1890. S. 517.
14. Camerer, W., und Söldner, Die chemische Zusammensetzung des Neugeborenen. Ebenda. **39.** S. 173. **40.** 1900. S. 529. **43.** 1902. S. 1.
15. Chiari, R., Abführmittel und Kalkgehalt des Darmes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **63.** 1910. S. 434.
16. — und Januschke, Hemmung von Transsudat- und Exsudatbildung durch Calciumsalze. Ebenda. **64.** 1911. S. 120.
17. — und Fröhlich, Erregbarkeitsänderung des vegetativen Nervensystems durch Kalkentziehung. Ebenda. **64.** 1911. S. 204.

18. **Cronheim**, W., und E. **Müller**, Untersuchungen über den Einfluß der Sterilisation der Milch auf den Stoffwechsel des Säuglings unter besonderer Berücksichtigung der Knochenbildung. Jahrb. f. Kinderheilk. **57.** 1903. S. 45.
19. — — Stoffwechselversuche an gesunden und rachitischen Kindern. Biochem. Zeitschr. **9.** 1908. S. 76.
20. **Cybulski**, Th., Über den Kalkstoffwechsel des tetaniekranken Säuglings. Monatsschr. f. Kinderheilk. **5.** 1906. S. 409.
21. **Dibbelt**, W., Die Pathogenese der Rachitis. Arbeiten a. d. path. Inst. in Tübingen. **4.** 1908. S. 670.
22. — Die Pathogenese der Rachitis. Ebenda. **7.** 1909. S. 144.
23. — Die Bedeutung der Kalksalze für die Schwangerschaft und Stillperiode. Zieglers Beitr. **48.** 1910. S. 147.
24. **Freund**, W., Wasser und Salze in ihren Beziehungen zu den Körpergewichtsschwankungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **59.** 1904. S. 421.
25. — Zur Wirkung der Fettdarreichung auf den Säuglingsstoffwechsel. Jahrb. f. Kinderheilk. **61.** 1905.
26. — Zur Kenntnis des Fett- und Kalkstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Zeitschr. **16.** 1907. S. 453.
27. **Friedleben**, A., Beiträge zur Kenntnis der physikalischen und chemischen Konstitution wachsender und rachitischer Knochen in der ersten Kindheit. Jahrb. f. Kinderheilk. **3.** 1860. S. 61.
28. **Gerhardt** und **Schlesinger**, Über den Kalk- und die Magnesiaausscheidung beim Diabetes mellitus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **42.** 1899. S. 83.
29. **Hoffmeister**, Fr., Über Ablagerung und Resorption von Kalksalzen in den Geweben. Ergebn. d. Physiol. **10.** 1910.
29a. **Hugounenq**, zit. nach Czerny-Kellers Handb.
30. **Hunaeus**, Über den Kalkgehalt der Frauenmilch. Biochem. Zeitschr. **22.** 1907. S. 442.
31. **Keller**, A., Zur Kenntnis der Gastroenteritis im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **44.** 1897. S. 25.
32. **Klotz**, M., Milchsäure und Säuglingsstoffwechsel. Ebenda. **70.** 1909. S. 1.
33. **Krasnogorsky**, N., Über die Ausnutzung des Eisens bei Säuglingen. Ebenda. **64.** 1906. S. 651.
34. — Über die Wirkung der Ca-Ionen auf das Wasseradsorptionsvermögen des Knorpelgewebes und ihre Bedeutung in der Pathogenese des rachitischen Prozesses. Ebenda. **70.** 1909. S. 643.
35. — Über die Störungen des Wasserhaushaltes (Salznährschaden) beim Säugling. Ebenda. **72.** 1910. S. 373.
36. **Lehnerdt**, Fr., Warum bleibt das rachitische Knochengewebe unverkalkt? Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6.** 1910. S. 120.
37. **Loeb**, J., Ist die Wirkung der Ionen eine Funktion ihrer elektrischen Ladung? Pflügers Arch. **91.** S. 248.
38. **Massaneck**, Über Buttermilch. Jahrb. f. Kinderheilk. **60.** 1904. S. 756.
39. **Meyer**, H., Über die Wirkung des Kalkes. Münchner med. Wochenschr. **57.** 1910. S. 44.
40. — L. F., Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels im Säuglingsalter. Biochem. Zeitschr. **12.** 1908. S. 422.
41. — Über den Stoffwechsel bei der alimentären Dekomposition. Jahrb. f. Kinderheilk. **71.** 1910. S. 379.
42. — und S. **Cohn**, Klinische Beobachtungen und Stoffwechselversuche über die Wirkung verschiedener Salze beim Säugling. Arbeiten zum 10jährigen Bestehen des Kinderasyls der Stadt Berlin. 1911. S. 126
43. **Michel**, Ch., Recherches sur la nutrition normale du nouveau-né. L'obstétrique 1896.
44. — et M. **Peret**, Étude des échanges nutritifs azotés et minéraux chez un nourrisson de deux mois et demi. Bull. de la Soc. d'obstétrique de Paris. 1899.

45. Müller, Erich, Über Ernährung debiler Kinder mit molkenreduzierter Milch. Jahrb. f. Kinderheilk. **78.** 1911. S. 252. Ergänzungsheft.
46. Oeri, F., Ein Beitrag zur Kenntnis des Phosphorsäure- und Kalkstoffwechsels beim erwachsenen, gesunden Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. **67.** 1909. S. 288.
47. Orgler, A., Der gegenwärtige Stand der Rachitistherapie. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. **13.** 1909—10.
48. — Über den Kalkstoffwechsel bei Rachitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** 1911. S. 373.
49. Padtberg, J. H., Über die Bedeutung der Haut als Chlordepot. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **63.** 1910. S. 60.
50. Pauli, W., und M. Samec, Über Löslichkeitsbeeinflussung von Elektrolyten durch Eiweißkörper. Biochem. Zeitschr. **17.** 1909. S. 235.
51. Pfaundler, M., Über die Elemente der Gewebsverkalkung und ihre Beziehung zur Rachitisfrage. Jahrb. f. Kinderheilk. **60.** S. 123.
52. Rey, J. G., Über die Ausscheidung und Resorption des Kalkes. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **35.** 1895. S. 295.
53. Rommel, Über Buttermilch. Arch. f. Kinderheilk. **37.** 1903. S. 252.
54. Rothberg, O., Über den Einfluß der organischen Nahrungskomponenten auf den Kalkansatz künstlich genährter Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **66.** 1907. S. 69.
55. Schabad, J. A., Zur Bedeutung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Arch. f. Kinderheilk. **52.** 1910. S. 47 u. 68. **53.** 1910. S. 380. **54.** 1910. S. 83.
56. — Der Phosphor in der Therapie der Rachitis. Zeitschr. f. klin. Med. **67.** 1909. S. 454.
57. — Die Behandlung der Rachitis mit Lebertran, Phosphor und Kalk. Ebenda. **68.** 1909. S. 94.
58. — Phosphor, Lebertran und Sesamöl in der Therapie der Rachitis. Ebenda. **69.** S. 435. 1910.
59. — Die gleichzeitige Verabreichung von Phosphorlebertran mit einem Kalksalze bei Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. **72.** 1910. S. 1.
60. — Der Kalkgehalt der Frauenmilch. Ebenda. 1911.
61. — und Sorochowitsch, Lipanin als Ersatzmittel des Lebertrans bei Rachitis. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** 1910. S. 659.
62. — — Die Behandlung der Rachitis mit Leberthranemulsion usw. Ebenda. **10.** 1911. S. 12.
63. Schloß, E., Die chemische Zusammensetzung der Frauenmilch. Ebenda. **9.** 1910. S. 636.
64. Schloßmann, Über Menge, Art und Bedeutung des Phosphors in der Milch usw. Arch. f. Kinderheilk. **40.** 1904. S. 1.
65. Schmorl, G., Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **4.** 1909. S. 403.
66. Steinitz, F., Zur Kenntnis der chronischen Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **57.** 1903. S. 689.
67. — Über den Einfluß von Ernährungsstörungen auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Ebenda. **59.** 1904. S. 447
68. — und R. Weigert, Über den Einfluß einseitiger Ernährung mit Kohlehydraten auf die chemische Zusammensetzung des Säuglingskörpers. Hoffmeisters Beitr. **6.** 1905. S. 206.
69. Stöltzner, W., Die Stellung des Kalkes in der Pathologie der Rachitis. Jahrb. f. Kinderheilk. **50.** 1899. S. 269.
70. Tada, Die Säuglingsnahrung „Buttermilch", eine kohlehydratreiche Magermilch. Monatsschr. f. Kinderheilk. **4.** 1905. S. 118.
71. Tobler, L., Über Veränderungen im Mineralstoffbestand des Säuglingskörpers bei akuten und chronischen Gewichtsverlusten. Jahrb. f. Kinderheilk. **73.** 1911. S. 566.

72. Tobler, L., und F. Noll, Zur Kenntnis des Mineralstoffwechsels beim gesunden Brustkind. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** 1910. S. 210.
73. Vierordt, K., Physiologie des Kindesalters. Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. **1.** 1877. S. 53.
74. Voit, E., Über die Bedeutung des Kalkes für den tierischen Organismus. Zeitschr. f. Biol. **16.** 1880. S. 55.
75. — F., Beiträge zur Frage der Sekretion und Resorption im Dünndarm. Ebenda. **29.** 1892. S. 325.
76. Wahlgreen, V., Über die Bedeutung der Gewebe als Chlordepot. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **61.** 1909. S. 97.
77. Zweifel, P., Ätiologie, Prophylaxis und Therapie der Rachitis. Leipzig 1900.

In der Periode des stärksten Wachstums gibt es zwei Erkrankungen, die mit dem Kalkstoffwechsel in Beziehung gebracht werden: die Rachitis und die Tetanie. Beide Krankheiten kommen so häufig zusammen vor, daß noch heute viele Ärzte den Standpunkt vertreten: eine Tetanie oder Spasmophilie könne nur auf rachitischer Basis entstehen. Dieser Anschauung kann man aber vom klinischen Standpunkte aus nicht zustimmen, denn es gibt einwandfreie Fälle von Spasmophilie ohne klinisch nachweisbare Symptome von Rachitis. Auch für das Entstehen beider Krankheiten wird man heute keine einheitliche Genese mehr annehmen können, seitdem wir wissen, daß der Kalk verschiedene Funktionen ausübt. Bis vor kurzem stand im Vordergrunde unseres Interesses immer nur die Bedeutung des Kalkes für den Aufbau des Skelettes; die Untersuchung von Jacques Loeb[37]), H. Meyer[39]) und seinen Schülern[15—17]) haben aber noch eine andere, mehr pharmakologische Wirkung des Kalkes dargetan, die darin besteht, daß das Calcium einmal eine beruhigende Wirkung auf die vegetativen Nervenapparate ausübt, und zweitens eine Verminderung der Gefäßpermeabilität herbeiführt. Da bei der Tetanie eine Übererregbarkeit des Nervensystems besteht, ist es denkbar, daß für das Zustandekommen außer jenen Momenten, deren Wesen wir nicht kennen, und die wir daher als konstitutionell bezeichnen, in erster Reihe der Fortfall der nervenberuhigenden Wirkung des Kalkes erforderlich ist

Für die Pathogenese der Rachitis dagegen kommt nur die Funktion des Kalkes für den Aufbau des Skelettes in Betracht. Wie eine kurze Betrachtung der Verteilung des Kalkes im Organismus zeigt, ist der allergrößte Teil des Kalkes (97—98 Proz.) in Knochen abgelagert. Nach Vierordt[73]) enthält der Neugeborene bei einem Gewicht von 2600 g im Durchschnitt 625 g Muskel, 337 g Haut, 340 g Gehirn und 445 g Skelett; die Mukulatur hat nach Brubacher[4]) einen Gehalt von 0,03 Proz. CaO, die Haut von 0,02 Proz. CaO, das Skelett von 5,4 Proz. CaO; das Gehirn enthält nach Quest 0,107 Proz. CaO. Danach sind in den Muskeln 0,2 g CaO, in der Haut 0,07 g CaO, im Gehirn 0,36 g CaO, im Skelett dagegen 24,2 g CaO enthalten; im Gesamtkörper finden sich also ungefähr 25 g CaO. Denselben Wert für den Kalkgehalt des Gesamtorganismus erhalten wir, wenn wir den von Camerer und Söldner[14]) ermittelten Kalkgehalt von 1,01 g CaO für 100 g Körpersubstanz des

Neugeborenen in Rechnung setzen, einen Wert, der sich mit dem von Brubacher gefundenen ungefähr deckt; nach dieser Berechnung wird der Neugeborene von 2600 g ungefähr 26 g Kalk enthalten, also annähernd dieselbe Größe, die wir bei der ersten Art der Berechnung gefunden haben.

Diese ganz ungefähre Rechnung, die schon deswegen keine absolute Gültigkeit hat, weil das von Brubacher untersuchte normale Kind eine Frühgeburt in der 28. Schwangerschaftswoche mit einem Gewicht von 1170 g war, soll uns nur eine ungefähre Vorstellung von der Topographie des Kalkes im Organismus geben und uns vor Augen führen, daß jede Wachstumserkrankung der Knochen mit einer Störung des Kalkstoffwechsels einhergehen muß, und daß umgekehrt jede Störung des Kalkstoffwechsels eine Veränderung des Skelettes hervorrufen muß.

Wie wenig die übrigen Organsysteme durch einen Kalkmangel in der Nahrung betroffen werden, geht aus den Untersuchungen von Aron und Sebauer[3]) hervor, die bei Hunden bei Ernährung mit kalkarmem Futter eine erhebliche Verminderung des Kalkgehaltes der Knochen hervorrufen konnten, dagegen den Kalkgehalt der Muskeln unverändert fanden. Nur das Gehirn zeigte entsprechend seinem höheren normalen Kalkgehalt eine geringe Verminderung des Kalkes.

Hand in Hand mit einer Veränderung des Kalkgehaltes der Knochen tritt auch eine Verminderung des Phosphorsäuregehaltes ein, da der Kalk im Knochen wesentlich an Phosphorsäure gebunden ist. Von der Gesamtphosphorsäure im Körper sind aber nur 65 Proz. im Knochen enthalten. Wir werden daher bei Erkrankungen des Knochens immer eine Herabsetzung des Phosphorsäuregehaltes erwarten müssen, vorausgesetzt, daß auch der Kalkgehalt vermindert ist. Dagegen muß eine Störung des Phosphorsäurestoffwechsels nicht unbedingt eine Erkrankung der Knochen zur Folge haben.

So finden wir in der Tat, daß bei den beiden, das Knochensystem treffenden Erkrankungen, der menschlichen Rachitis und der durch kalkarme Fütterung hervorgerufenen Pseudorachitis der Tiere der Kalk- und Phosphorgehalt der Knochen erheblich verringert ist. Wenn wir die Analysen normaler und rachitischer Knochen einander gegenüberstellen, ergibt sich folgende Tabelle, die ich aus den von Schabad[55]) untersuchten Fällen zusammengestellt habe.

Tabelle I.

	a) normal		b) rachitisch	
	Rippe	Occiput	Rippe	Occiput
Wasser	14,4—32,9	13,0—16,1	42,4—66,4	29,0—35,9
Organische Substanz .	26,9—39,1	32,2—36,5	20,7—27,4	26,1—31,6
Asche	40,2—46,6	47,6—51,7	7,9—32,0	34,3—40,6
CaO	21,7—25,3	26,3—27,9	4,2—16,8	19,0—24,1
P_2O_5	12,3—18,9	18,1—20,7	3,3—12,8	13,7—17,8

Dabei habe ich Fall IV (Mädchen, 5 Monate alt) unberücksichtigt gelassen, da das Kind an Atrepsie zugrunde ging und durch eine Atrophie auch in den Knochen Veränderungen geschaffen werden, so daß man dieses Kind nicht als normal bezeichnen kann.

Auch wenn wir die einzelnen Knochenabschnitte vergleichen, finden wir gleichsinnige Veränderungen, wie aus der Gegenüberstellung von Kind III (normal) und Kind D (rachitisch) aus Brubachers Analysen hervorgeht.

Tabelle II.

Femur.

	a) Corticalis		b) Spongiosa		c) Knorpel	
	normal	rachitisch	normal	rachitisch	normal	rachitisch
Wasser	25,54	45,44	36,98	76,07	72,78	76,99
Asche	47,15	28,79	18,68	6,11	2,95	1,62
CaO	24,68	15,19	9,64	2,79	0,28	0,15
P_2O_5	19,07	11,95	7,61	2,37	0,68	0,22

Es charakterisiert sich also die Rachitis pathologisch-chemisch dadurch, daß die Knochen an Kalk und Phosphorsäure verarmen und erheblich wasserreicher werden. Der Gehalt an organischer Substanz ist, wenn überhaupt, nur wenig verändert. Das Verhältnis Kalk : Phosphor zeigt in den leichten Fällen von Rachitis keine Abweichung von der Norm; bei den schweren Fällen tritt dagegen, wie Schabad festgestellt hat, eine Verschiebung zugunsten der Phosphorsäure ein, indem auf 100 Teile Kalk 78—86 Teile P_2O_5 entfallen, während normal 74—75 Teile P_2O_5 auf 100 Teile CaO kommen. Bei der Bewertung dieses Umstandes muß man aber berücksichtigen, daß im Knochen ein wenn auch geringer Teil des Phosphors in organischer Bindung vorhanden ist; unter normalen Verhältnissen kommt dieser Teil des Phosphors für die Berechnung kaum in Betracht, da der weitaus größte Teil des Phosphors an Kalk gebunden ist; sinkt aber die an Kalk gebundene Phosphormenge erheblich, wie bei schwerer Rachitis, so tritt die Menge des organisch gebundenen Phosphors stärker in den Vordergrund und verschiebt infolgedessen das Verhältnis CaO : P_2O_5 in obigem Sinne. Nehmen wir an, der Knochen enthalte 100 Teile CaO und 74 Teile P_2O_5; von diesen 74 Teilen P_2O_5 seien 70 anorganisch an CaO und 4 an organische Körper gebunden. Sinkt nun der Kalkgehalt auf 50 Teile, so sinkt entsprechend die anorganisch gebundene Phosphorsäure auf 35; auf 50 Teile Kalk würden also jetzt — 35 anorganisch + 4 organisch = 39 Teile P_2O_5 kommen, bei den prozentischen Berechnung auf 100 Teile Kalk also 78 Teile P_2O_5. Daher darf man dieser Verschiebung der Verhältnisse Kalk : Phosphor keine besondere Bedeutung beimessen, zumal die Zahl der untersuchten Fälle nur gering ist.

Genau dieselben chemischen Veränderungen wie bei der Rachitis finden wir bei der durch kalkarme Fütterung hervorgerufenen „Pseudorachitis" der Tiere. Als Beleg führe ich die Analysen von Aron und Sebauer an.

Tabelle III.

Fibula.

	normal	kalkarm
Wasser	45,79	62,5
Trockensubstanz .	54,21	37,5
Asche	28,57	11,74
CaO	15,16	5,87

Es findet sich also auch hier eine Verarmung an Kalk und eine Vermehrung des Wassergehaltes genau wie bei der Rachitis.

Gegenüber diesen erheblichen Veränderungen in der Zusammensetzung der Knochen ist der Kalkgehalt der übrigen Organe bei diesen Krankheiten nicht vermindert (Brubacher, Stöltzner[69]), Aron und Sebauer). Brubacher hat sogar bei rachitischen Kindern einen höheren Kalkgehalt in den Weichteilen gefunden; aber dasjenige Kind, das diesen abnorm hohen Kalkgehalt von 0,08 Proz. CaO in der Muskulatur besitzt, ist eine Frühgeburt mit angeborener Rachitis. Da wir gegenwärtig die Knochenweichheit, die man früher als kongenitale Rachitis bezeichnete, nicht zur Rachitis rechnen, und das Kind außerdem noch nicht ausgetragen war, halte ich es für besser, bei der Berechnung von Durchschnittswerten dieses Kind auszuschalten. Wenn wir dann nur die völlig einwandfreien Fälle Brubachers heranziehen, ergeben sich normale Verhältnisse für den Kalkgehalt, eine Tatsache, die durch die Analysen von Stöltzner völlig bestätigt wurde. Aus diesem Verhalten darf man aber nicht den Schluß ziehen, daß Störungen des Kalkstoffwechsels sich überhaupt nicht an den Weichteilen geltend machen; denn der Kalkgehalt der Muskeln ist so gering, daß Abweichungen, die bereits eine Funktionsstörung hervorrufen können, möglicherweise noch innerhalb der Fehlergrenzen der chemischen Analyse liegen, namentlich wenn man kleine Mengen Muskeln zur Analyse nimmt.

Die Rachitis ist also pathologisch-anatomisch und pathologisch-chemisch lediglich als eine Erkrankung des Knochensystems aufzufassen, und es fragt sich, ob wir auch vom klinischen Standpunkte aus die Rachitis lediglich als eine Krankheit des Skelettes ansehen dürfen. Eine scharfe Abgrenzung des klinischen Begriffes „Rachitis" ist für unsere Betrachtung deswegen nötig, weil wir bei der Beurteilung der Stoffwechselversuche die klinischen Symptome der untersuchten Kinder genau berücksichtigen müssen. Es finden sich nämlich eine Reihe von Versuchen an Kindern „mit blühender Rachitis", bei denen eine strenge Beurteilung nur Residuen von überstandener Rachitis erkennen läßt.

Wenn wir die älteren Lehrbücher der Kinderheilkunde nachschlagen, finden wir, daß eine Reihe von Symptomen zur Rachitis gezählt werden, deren Zugehörigkeit wir heute entweder völlig ablehnen oder als zweifelhaft bezeichnen. Die Schwierigkeit der Abgrenzung der einzelnen Symptome beruht darauf, das einmal die Rachitis so enorm verbreitet ist, daß jede Krankheit des Kindesalters sich mit Rachitis

vergesellschaftet; zweitens aber machen wir im Kindesalter die Beobachtung, daß eine Erkrankung, z. B. eine Ernährungsstörung, nicht ein Organ, oder, um es besser auszudrücken, ein Organsystem befällt, sondern an verschiedenen Organsystemen ansetzen und dadurch recht bunte Krankheitsbilder schaffen kann.

Um ein Beispiel zu nehmen: Frühgeburten zeigen im späteren Alter häufig Anämie und Rachitis. Zur Anämie kann sich ein Milztumor gesellen, so daß wir eine Trias von Erscheinungen: Anämie, Milztumor und Rachitis vor uns haben. Aus den Untersuchungen von Hugounenq[29a]) wissen wir, daß die Hauptmenge der Mineralstoffe in den letzten drei Schwangerschaftsmonaten angesetzt wird. So nimmt der Foetus in dieser Zeit zweimal so viel Eisen auf als in der ganzen vorhergehenden Periode. Wenn also eine Frühgeburt mit diesem Eisenmangel im Depot die eisenarme Milchnahrung erhält, so wird im Laufe der Zeit eine Störung im Eisenstoffwechsel auftreten, die sich an demjenigen Organsystem dokumentiert, in dem die Hauptablagerungsstelle für das Eisen sich befindet, nämlich im hämopoetischen: der Säugling wird anämisch, wie es ja tatsächlich bei einer großen Anzahl von Frühgeburten der Fall ist; als weitere Folge dieser Erkrankung des hämopoetischen Systems tritt der Milztumor auf. Wir haben also hier wahrscheinlich als Folge eines angeborenen Eisenmangels eine Anämie mit Milztumor sich entwickeln sehen. Ebenso wie das Eisen werden auch die übrigen Mineralbestandteile in dieser letzten Schwangerschaftsperiode in bedeutend stärkerem Maße angesetzt als vorher, und so wird auch die Kalkablagerung bei einer Frühgeburt mehr oder minder gestört sein. In der Tat ergibt die klinische Beobachtung, daß in einer großen Reihe von Fällen am Schädel eine unvollkommene Ossifikation bei Frühgeburten vorhanden ist. Diese Veränderung wurde früher zur Rachitis gerechnet; heute wissen wir, namentlich durch Untersuchungen von Wieland, daß es sich in diesen Fällen vom pathologisch-anatomischen Standpunkte aus nicht um Rachitis handelt, wenn auch die chemische Untersuchung genau dieselben Verhältnisse wie bei der wirklichen Craniotabes ergeben hat: Vermehrung des Wassergehaltes und Verminderung der Kalksalze (Fall A. bei Brubacher). Diese Knochenweichheit kann direkt in eine deutliche Rachitis übergehen, oder aber sie verschwindet mit der Zeit, und im Laufe der weiteren Entwicklung treten die Erscheinungen einer Rachitis auf. Die Ursache dieser Rachitis kann in dem mangelnden Kalkvorrat, den der Säugling mit auf die Welt brachte, liegen; denn nach der Definition Pommers, der besten, weil umfassendsten Auffassung, kommt die Rachitis dadurch zustande, daß die Ablagerung der Kalksalze im Knochen gehindert ist, und wir könnten dann das Auftreten der Trias, Anämie, Milztumor und Rachitis so zerlegen, daß auf dem Boden ein und derselben Schädlichkeit (Frühgeburt) sich zwei Störungen im Stoffwechsel geltend machen: eine Störung im Eisenstoffwechsel, die zur Erkrankung des hämopoetischen Systems (Anämie und Milztumor) führt, und eine Störung im Kalkstoffwechsel, die eine Erkrankung des

Knochensystems (Rachitis) hervorruft. Die Ursache für das Zustandekommen der Rachitis kann aber auch in Schädlichkeiten des späteren Lebens liegen; dann würden bei dieser Frühgeburt zwei verschiedene Krankheitsursachen einsetzen, von denen die eine (Mangel an Eisen infolge von Frühgeburt) am hämopoetischen System angreift, die andere im späteren Leben auftretende am Knochensystem einsetzt. Selbstverständlich können sich beide Ursachen miteinander kombinieren, so daß sowohl der mangelnde Kalkvorrat bei der Geburt als auch postnatale Schädlichkeiten zusammen die Rachitis hervorrufen.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei folgenden nicht so seltenen Fällen: Ein Kind hat 10 Monate lang ausschließlich Milch, zuletzt $1^1/_2$ Liter täglich bekommen. Die Untersuchung ergibt eine ausgesprochene Rachitis, eine starke Herabsetzung des Turgors der Haut und eine hochgradige Anämie. Die Anämie ist aller Wahrscheinlichkeit nach als Folge zu geringer Eisenzufuhr in der Nahrung aufzufassen; wir wissen ja, daß die Milch eine für das Wachstum ungenügende Eisenmenge enthält und daß der Neugeborene bereits ein Eisendepot mit auf die Welt bringt, um diesen Mangel auszugleichen. Auch der therapeutische Erfolg, den wir durch Einschränkung der Milchmenge und durch Zufuhr von eisenhaltigen Nahrungsmitteln erzielen, spricht m. E. für diese Auffassung. Die Erkrankung des hämopoetischen Systems würde also auch hier, genau so wie bei der Frühgeburt, durch einen Mangel an Eisen hervorgerufen werden, nur daß der Eisenmangel in diesem Falle erst in der postuterinen Zeit einsetzt. Ausdrücklich möchte ich betonen, daß ich die zu geringe Eisenzufuhr nicht als die einzige Ursache für das Zustandekommen einer Säuglingsanämie ansehe. Abgesehen davon, daß für das Entstehen dieser Krankheit die Größe des Eisendepots maßgebend ist, kommt natürlich auch die Größe der Eisenretention in Betracht, die, wie wir aus den Untersuchungen von Krasnorgorski[33]) wissen, je nach der Art der Nahrung verschieden ist. Und der therapeutische Erfolg, den wir bei Einschränkung der Milch und Zufuhr eisenhaltiger Nahrung erzielen, kann auch teilweise dadurch bedingt sein, daß wir außer der Höhe der Zufuhr auch die Bedingungen für die Retention günstiger gestalten. Wie dem auch sein mag, ob die zu geringe Zufuhr oder die ungünstigen Ansatzbedingungen oder ein Mangel im Depot einen subnormalen Eisenansatz bewirken, können wir doch nach den bisherigen Untersuchungen sagen: in allen Fällen, in denen ein zu geringer Eisenansatz vorliegt, tritt eine Erkrankung des hämopoetischen Systems, eine Anämie auf.

Bei demselben Kinde haben wir auch eine Rachitis festgestellt. Da wir, wie weiter unten gezeigt wird, wissen, daß bei vielen Kindern durch Vollmilchernährung ein ungenügender Kalkansatz hervorgerufen wird, werden wir das Zustandekommen der Rachitis in diesem Falle erklären, daß bei dem Kinde der Kalkansatz geringer ist als in der Norm und daß daher dasjenige System, für dessen normale Entwicklung ein genügender Kalkansatz unbedingt erforderlich ist, d. h. das Knochensystem, erkranken mußte. So ergibt sich, daß ein und

dieselbe Schädlichkeit (Ernährung mit Vollmilch) bereits die Entwicklung zweier Organsysteme stören mußte, indem sie den Ansatz der für die normale Entwicklung dieser Organsysteme unbedingt erforderlichen Salze ungenügend gestaltet hat.

Nun zeigt dieses Kind noch ein drittes Symptom, das Nachlassen des Gewebsturgors, das sich namentlich an den Weichteilen der unteren Extremitäten manifestiert, und es fragt sich, ob dieses Symptom zur Rachitis gerechnet werden muß oder nicht. Hier kann wiederum nur die klinische Beobachtung entscheiden, und wenn wir auf diesen Punkt unsere Aufmerksamkeit richten, werden wir Kinder beobachten, die keine Rachitis aufweisen, aber einen derartig schlechten Gewebsturgor zeigen, daß ein Stehen und Gehen unmöglich ist; und umgekehrt gibt es Kinder, die trotz ausgeprägter Epiphysenauftreibung und krummen Beinen einen so vorzüglichen Gewebsturgor besitzen, daß sie trotz ihrer Rachitis stehen und laufen können. Bei der ersten Kategorie tritt also das Nachlassen des Gewebsturgors als isolierte Erkrankung auf, und wir sind daher nicht berechtigt, diese Erscheinung zur Rachitis zu rechnen, wenn auch beide Erkrankungen häufig kombiniert vorkommen. Welcher Art die Stoffwechselströmung ist, die dieser Abnahme des Gewebsturgors zugrunde liegt, ist gegenwärtig noch nicht mit Sicherheit festgestellt. Um eine Störung des Kalkstoffwechsels kann es sich wahrscheinlich nicht handeln; denn wir wissen aus den Untersuchungen von Brubacher und Stöltzner, daß bei Rachitis der Kalkgehalt der Muskeln nicht vermindert ist; auch bei den kalkarm gefütterten Tieren von Aron und Sebauer ist der Kalkgehalt der Muskeln vollkommen normal. Und ebenso scheint bei der Atrophie der Kalkgehalt der Muskel gegenüber der Norm nicht verändert, soweit man aus dem einen Versuch von Tobler Schlüsse ziehen darf.

Dagegen ergeben die Untersuchungen von Tobler eine deutliche Verminderung des Alkaligehalts der Muskulatur bei Atrophikern. Wenn wir die von Tobler für gesunde und atrophische Säuglinge ermittelten Zahlen auf 100 g frische fettfreie Muskulatur umrechnen, erhält man für die gesunden Kinder einen Alkaligehalt von 0,452 g, für die atrophischen einen solchen von 0,326 g, also eine erhebliche Verminderung des Alkaligehalts.

Ferner wissen wir aus den Untersuchungen von Wahlgreen[76]) und Padtberg[49]), daß die Haut ein Hauptdepot für die Chloride darstellt; so werden bei intravenöser Kochsalzinfusion 28 bis 77 Proz. des im Körper retinierten Chlors in der Haut aufgespeichert; andererseits stammt bei chlorarmer Ernährung 60 bis 90 Proz. des vom Körper abgegebenen Chlors aus der Haut; da das Chlor in der Haut im wesentlichen an Alkali gebunden sein muß, werden wir in diesen Fällen auch eine Aufspeicherung bzw. eine Verarmung an Alkali in der Haut annehmen müssen. Wir sehen also, daß bei Atrophie, bei der stets eine Verminderung des Gewebsturgors eintritt, eine Herabsetzung des Alkaligehalts der Muskulatur sich findet, und daß bei chlorarmer Ernährung der Chlor- bzw. Alkaligehalt der Haut vermindert wird. Anscheinend

werden also bei Störungen, die den Alkaligehalt des Körpers gefährden, Haut und Muskulatur stark in Mitleidenschaft gezogen. Da das Nachlassen des Gewebsturgors wahrscheinlich mit einer Verminderung des Wassergehalts einhergeht und zwischen Alkaliverlust und Wasserabgabe engste Beziehungen bestehen, werden wir wohl nicht fehl gehen, wenn wir das Nachlassen des Gewebsturgors als eine Störung des Alkalistoffwechsels auffassen. Leider fehlen uns Alkalistoffwechselversuche mit normaler Stuhlentleerung an fettreich ernährten Kindern; die bisher untersuchten Säuglinge hatten zur Zeit des Versuches stets vermehrte Stühle, so daß sie zur Entscheidung dieser Frage nicht herangezogen werden können, da die Alkaliverluste Folge der vermehrten Stühle sein können. Dagegen findet man bei derartigen, mit fettreichen Mischungen ernährten Kindern eine vermehrte Ammoniakausscheidung, die durch Alkalizufuhr beseitigt werden kann. Dieses von Keller[31]) und van den Bergh[6]) festgestellte Verhalten macht es sehr wahrscheinlich, daß diese Kinder Alkali aus denjenigen Organsystemen, die am leichtesten Alkali verlieren können, abgegeben haben. Fassen wir diese Momente zusammen, so gewinnt die Annahme immer mehr Wahrscheinlichkeit, daß stets dann, wenn irgend eine Störung den Alkaliansatz vermindert, bzw. eine Alkaliabgabe vom Körper hervorruft, ein Nachlassen des Gewebsturgors eintreten muß. Die fettreiche Ernährung hat also, wie wir aus der vermehrten Ammoniakausscheidung schließen können, eine Störung des Alkalibestandes des Körpers bewirkt und dadurch in dem Organsystem, das am feinsten auf Störungen des Alkalistoffwechsels reagiert, d. h. in Haut und Muskulatur pathologische Veränderungen hervorgerufen.

So sehen wir, daß ein und dieselbe Schädlichkeit den Stoffwechsel des Säuglings nach drei Richtungen hin ungünstig beeinflussen kann, indem einmal der Ansatz des Eisens, zweitens der des Kalkes und drittens die Alkaliretention hinter der Norm zurückbleibt. Dementsprechend müssen auch die Organsysteme, die zu diesen Mineralbestandteilen die innigsten Beziehungen haben, Störungen aufweisen, die sich als Anämie, Rachitis und Abnahme des Gewebsturgors dokumentieren.

Selbstverständlich werden, wenn die Störung längere Zeit andauert oder besonders stark ist, auch diejenigen Organsysteme, die weniger innige Beziehungen zu den betreffenden Mineralsubstanzen haben, in Mitleidenschaft gezogen. Findet eine starke oder eine langdauernde Alkalientziehung statt, so werden natürlich auch die übrigen Organe, die weniger innige Beziehungen zu Alkali haben, daran verarmen. Und ebenso müßten eigentlich auch bei der Rachitis die übrigen Organe in ganz schweren Fällen an Kalk verarmen*).

Schematisch würde sich der Vorgang folgendermaßen darstellen. Durch irgend eine Schädlichkeit, z. B. durch ungeeignete Ernährung,

*) Anmerkung bei der Korrektur: Wie Aschenheim und Kaumheimer auf dem Kongress der Gesellschaft für Kinderheilkunde, 1911, vorgetragen haben, findet sich bei schweren Fällen von Rachitis eine Verminderung des Kalkgehaltes der Muskulatur, so daß durch diese Arbeit die obige Forderung erfüllt wird.

wird der Ansatz eines für den Aufbau des Organismus notwendigen Mineralbestandteils geschädigt; infolgedessen tritt eine Erkrankung in demjenigen Organsystem auf, für dessen Aufbau dieser Mineralbestandteil am notwendigsten ist. Stört die Noxe nicht nur den Ansatz eines Elementes, sondern werden mehrere Aschenbestandteile in ihrem Ansatz geschädigt, so erkranken stets diejenigen Organsysteme, die mit den betreffenden Mineralien in innigster Beziehung stehen. Es handelt sich bei dieser Darstellung gewissermaßen um eine topographische Betrachtungsweise des Mineralstoffwechsels und seiner Störungen. Warum in dem einen Falle das eine, warum ein andermal ein anderes Organsystem durch dieselbe Noxe geschädigt wird, entzieht sich vorläufig unserer Kenntnis. Wir sind gewohnt, für diese uns noch unklaren Faktoren den Ausdruck „Disposition" anzuwenden.

Ich mußte auf diesen Punkt deswegen so ausführlich eingehen, weil ich bei der Durchsicht der Literatur ein Reihe von Versuchen an Kindern gefunden habe, die nicht rachitisch waren, wohl aber die eben besprochene Störung des Gewebsturgors aufwiesen. Da ich nach den obigen Ausführungen in Übereinstimmung mit den pathologischen Anatomen und experimentellen Pathologen die Rachitis als eine reine Knochenerkrankung auffasse, habe ich bei der Auswahl der Stoffwechselversuche nur solche Kinder berücksichtigt, die nach der klinischen Schilderung die charakteristischen Knochenveränderungen aufweisen.

Der Kalkbedarf des Säuglings.

Da bei der Rachitis der Kalkgehalt der Knochen geringer ist als in der Norm, muß auch der Kalkansatz beim Rachitiker niedriger sein als beim gesunden Kinde. So drängt sich uns zu allererst die Frage auf, wieviel Kalk ein Säugling täglich ansetzen muß, wenn er rachitisfrei bleiben soll. Zur Lösung dieser Frage stehen uns im wesentlichen zwei Wege offen. Einmal können wir aus den vorliegenden Stoffwechselversuchen diejenigen heraussuchen, die an rachitisfreien Kindern gemacht sind; die für den Kalkansatz bei diesen Kindern gefundenen Werte könnten wir unserer Betrachtung zugrunde legen. Gegen diese Methode läßt sich allerdings einwenden, daß die Versuchsdauer häufig sehr kurz ist, daß ferner manche Kinder als gesund bezeichnet werden, die später rachitisch geworden sind, so daß vielleicht zur Zeit der Untersuchung die spezifische Stoffwechselstörung bereits vorhanden war. Diesen Fehlerquellen wird man am ehesten ausweichen, wenn man Kinder nimmt, die bis zum Ablauf des ersten Jahres beobachtet waren, oder die sich in einem Alter befinden, in dem erfahrungsgemäß rachitische Symptome auftreten. Die andere Methode, die zuerst Aron[2]) angewandt hat, ist folgende. Vorausgesetzt wird, daß der Organismus ein ungefähr gleichmäßiges Wachstum zeigt, so daß die relative Zusammensetzung des Körpers stets dieselbe bleibt. Wenn wir also die relative Zusammensetzung in einem bestimmten Zeitpunkt und den Gewichtszuwachs des

Kindes in einem bestimmten Zeitraume kennen, können wir aus diesen Zahlen die für den Kalkansatz erforderliche Menge berechnen. Aron legt seiner Berechnung die Zusammensetzung des Neugeborenen zugrunde. Der Kalkgehalt des Neugeborenen schwankt zwischen 14,3 und 10,3 g CaO pro Körperkilo daraus berechnet Aron, daß 1000 g Körpersubstanz 12 g CaO enthalte und daß daher, da die chemische Zusammensetzung des Körpers stets dieselbe bliebe, pro 100 g Gewichtszuwachs 1,2 g CaO oder mindestens 1,0 g CaO angesetzt werden müßte. Wenn diese Auffassung richtig wäre, würde die Berechnung des Kalkbedarfes ganz einfach sein. Aber schon die Voraussetzung, von der Aron ausgeht, daß nämlich die Zusammensetzung des Neugeborenen gleichmäßig ist, trifft nur innerhalb gewisser Grenzen zu. Vor allen Dingen zeigt die Zusammensetzung der Neugeborenen hinsichtlich des Kalkes Schwankungen von beinahe 100 Proz. pro 100 g Leibessubstanz, so daß die Aufstellung einer Durchschnittszahl nur bedingten Wert hat. Wenn wir den Kalkgehalt der von Camerer und Söldner[14]) untersuchten 6 Neugeborenen betrachten — ich wähle diese Versuche, weil sie am umfassendsten bei einheitlicher Untersuchungstechnik sind —, sind in 100 g Leibessubstanz an CaO enthalten:

bei Kind	I	II	III	IV	V	VI
CaO	0,70	1,03	0,94	1,30	1,07	1,05

Derartige Schwankungen können nur durch den verschiedenen Fett- und Wassergehalt bedingt sein, und da auch bei diesen Neugeborenen der Fett- und Wassergehalt ganz verschiedene Werte zeigen, habe ich die Kalkzahlen auf fettfreie Trockensubstanz umgerechnet; dann erhält man folgende Werte:

bei Kind	I	II	III	IV	V	VI
CaO	4,74	7,00	5,55	8,04	6.66	6,20

Die Schwankungen sind aber auch bei dieser Berechnung sehr erheblich, und wir können daraus wohl eine ungefähr richtige Durchschnittszahl berechnen, aber für unsere Fragestellung können wir eine derartige Durchschnittszahl gar nicht verwenden.

Wenn wir entscheiden wollen, wieviel an Kalk der Säugling ansetzen muß, damit er nicht rachitisch wird, müssen wir eine Minimalzahl feststellen, d. h. diejenige geringste Menge für den Kalkansatz, bei der noch eine rachitisfreie Entwicklung möglich ist.

Aber selbst wenn wir die oben gefundene Durchschnittszahl für den Kalkgehalt des Neugeborenen für unsere Berechnung als geeignet ansehen, müssen wir die zweite Annahme von Aron, daß 100 g Gewichtszuwachs stets dieselbe Zusammensetzung zeigt, vollkommen ablehnen. So banal es klingt, muß immer wieder darauf aufmerksam gemacht werden, daß Wachstum und Gewicht zwei verschiedene Dinge sind, die nicht miteinander verwechselt werden dürfen. Die alltägliche Beobachtung lehrt zur Genüge, daß es magere und fette Kinder gibt.

Da magere Kinder viel längere Zeit brauchen, um 100 g an Körpergewicht zuzunehmen, würden nach der Aronschen Berechnung

diese mageren Kinder täglich viel weniger Kalk ansetzen als die fetten; wenn wir bei einem mageren Kinde eine tägliche Zunahme von 10 g, bei einem fetten von 20 g haben, würde nach Aron das magere Kind täglich 0,12 g, das fette dagegen 0,24 g CaO ansetzen, und doch findet möglicherweise in beiden Fällen ein ganz gleicher Kalkansatz statt. Wenn man sich die Mühe nimmt, Längenmessungen zu machen, wird man gleich schwere, aber verschieden lange Kinder beobachten; ja es gibt Kinder, die im Gewicht leichter und dabei länger sind als gleichaltrige, aber schwerere Kinder. Das Knochenwachstum muß bei den längeren Kindern viel stärker gewesen sein als bei den kürzeren aber schwereren, und daher muß auch der Kalkansatz pro 100 g Gewichtszuwachs bei mageren Kindern ein größerer sein als bei fetten. Als Stütze für die Auffassung, daß die relative chemische Zusammensetzung des Säuglings stets dieselbe ist, werden die Untersuchungen von Steinitz[67]) beim Atrophiker angeführt. Steinitz hatte bei seinen Untersuchungen gefunden, daß in der Tat die relative Zusammensetzung des Säuglingskörpers grobchemisch ungefähr dieselbe ist, wie beim Neugeborenen; aber dieser Satz gilt, wie Steinitz ausdrücklich hervorhebt, nur für die fettfreie Körpersubstanz. Sobald wir auf fetthaltige Körpersubstanz umrechnen, ändern sich die Werte; dies tritt deutlich zutage, wenn wir den Kalkgehalt des „Mehlkindes“[68]) mit dem Kalkgehalt des gleichaltrigen Atrophikers vergleichen. Es enthält nämlich pro 1000 g Leibessubstanz

Mehlkind	Atrophiker IV
bei einem Gewicht*) von 4800 g	bei einem Gewicht von 3200 g
9,9 g CaO	12,6 g CaO

Es zeigt sich aber, daß das an Gewicht stärkere Kind einen viel niedrigeren relativen Kalkgehalt hat als das magere Kind, und daß der Kalkgehalt des fetten Mehlkindes tiefer liegt als der von Aron angenommene Durchschnitt von 12 g CaO pro 1000 g Körpersubstanz.

Aus diesen Gründen halte ich diese Methode, so einleuchtend sie auf den ersten Blick erscheint, für nicht geeignet, uns auch nur ein annähernd richtiges Bild vom Kalkbedarf des Säuglings zu geben.

Ähnlich wie Aron geht Schabad[65]) vor; auch er legt die Analysen der Neugeborenen einer Berechnung zugrunde und findet im Durchschnitt für 100 g Körpersubstanz 1,25 g CaO. Ein Neugeborener von 3000 g enthält also $1,25 \times 30 = 37,5$ g CaO; das Skelett des Kindes beträgt nach Vierordt 16,7 Proz. des Körpergewichtes also ungefähr 480 g; in diesen 480 g sind 37 g CaO enthalten, also enthält das Skelett 7,7 Proz. CaO. Da der Säugling täglich 20 g zunimmt und auf 100 g Zuwachs 1,25 g CaO entfallen, muß der tägliche Ansatz 0,25 g CaO betragen. Gegen diese Berechnung, ebenso wie gegen die folgende von Dibbelt[21]) sind dieselben Einwendungen zu machen wie bei Aron. Um zu zeigen, zu welch unmöglichen Zahlen man kommen kann, je nach der Art der Rechnung, führe ich noch die Berechnungs-

*) Das „supponierte“ Gewicht.

methode von Dibbelt an. Dibbelt geht so vor: Der Zuwachs des Skelettsystems beträgt 16,7 Proz., der fertige Knochen enthält nach Volkmann 21,85 Proz. Knochenerde; mit einem nach Bibras Analysen ermittelten Kalkgehalt von 11,5 Proz. Der von Dibbelt berechnete Wert von 11,5 Proz. CaO für 100 g Skelett ist also um 3,8 Proz. höher als der von Schabad berechnete. Da Bibras Untersuchungen an einer 25jährigen Frau gemacht sind und nach allen bisherigen Untersuchungen das Skelett des Erwachsenen mehr Kalk prozentualiter enthält als das des Säuglings, erhält Dibbelt natürlich Zahlen, die doppelt so hoch sind wie der von Aron und Schabad angenommene Wert. So findet Dibbelt für die ersten 6 Monate folgenden täglichen Ansatz:

Monat	1	2	3	4	5	6
CaO-Ansatz	0,32	0,56	0,50	0,46	0,50	0,36

Nun stellt der Kalkansatz nur einen Teil des Kalkbedarfes dar; denn nicht der ganze zugeführte Kalk der Nahrung wird restlos angesetzt, sondern ein Teil des Kalkes wird durch Urin und Kot ausgeschieden, geht also als nicht „ausgenutzt“ dem Körper verloren. Die Größe dieses Anteils wird von Schabad und Dibbelt aus einem Stoffwechselversuch von Blauberg[12]) an einem 5 Monate alten Kinde berechnet, über das nähere Angaben, namentlich hinsichtlich der Nahrungsmenge, vollkommen fehlen; das Kind retinierte bei einer Zufuhr von 0,272 g CaO (Frauenmilch) täglich 0,175 g CaO = 65 Proz. Ist es schon nicht zulässig, aus einem einzigen Versuch allgemein gültige Regeln abzuleiten, so erscheint gerade dieses Kind gar nicht geeignet, um als Paradigma aufgestellt zu werden. Dieses Kind, von dem wir nur wissen, daß es bei Frauenmilch normal gedieh, erhielt täglich 0,272 g CaO zugeführt; da die Frauenmilch im Liter ungefähr 0,4 g CaO enthält, würde das Kind 650 g Frauenmilch, oder, wenn wir den etwas niedrigeren Kalkgehalt von 0,35 g zugrunde legen, 800 g Frauenmilch getrunken haben; ein Kind von 5 Monaten trinkt aber im Durchschnitt 1 Liter täglich, also haben wir es in diesem Falle entweder mit einer zu geringen Nahrungszufuhr zu tun, oder das Kind bekam eine Milch mit einem abnorm niedrigen Kalkgehalt. Auf keinen Fall ist es daher angängig, die bei diesem Kinde ermittelten Werte als Standardzahlen zu benutzen.

Nimmt man wie Schabad an, daß immer ca. 70 Proz. beim Brustkinde ausgenutzt werden, so muß man eine tägliche Zufuhr von 0,34 g CaO verlangen. Da diese Größe erst erreicht wird, wenn der Säugling ungefähr 1 Liter Frauenmilch trinkt, liegt nach der Auffassung von Aron, Dibbelt und Schabad für die ersten Lebensmonate, in denen der Säugling weniger als 1 Liter Frauenmilch erhält, ein zu geringes Kalkangebot vor. Nun ist aber Frauenmilch, die für den Aufbau des Säuglingsorganismus physiologische Nahrung, und wenn durch diese Ernährung infolge ungenügender Zufuhr eine Verminderung des Kalkgehaltes der Knochen eintritt, ist man berechtigt, diesen Vorgang als physiologisch aufzufassen. In der Tat machen auch Schabad und Dibbelt die Hypothese, daß ganz physiologisch eine Abnahme des Kalkgehaltes der

Knochen im 1. Lebenshalbjahre stattfindet, so daß der Kalkgehalt der Knochen im 2. Lebenshalbjahr niedriger ist als bei der Geburt; dabei stützen sie sich auf die Untersuchungen von Friedleben[27]), der folgende Tabelle für den Aschengehalt der Knochen im ersten Lebenshalbjahr bei rachitisfreien Kindern aufgestellt hat:

Tabelle IV.

Fötalzeit	61,6	Proz.
1.—5. Lebensmonat	62,7	,,
5.—9. ,,	61,5	,,
9.—12. ,,	59,5	,,
1.—2. Jahr	59,4	,,
2.—6. ,,	65,7	,,

Hier zeigt sich in der Tat eine deutliche Abnahme des Aschengehaltes in der Zeit vom 9. Monat bis 2. Jahre, so daß man wirklich von einer physiologischen Abnahme des Aschengehaltes sprechen müßte, wenn die Tabelle einwandfreie Durchschnittswerte enthielte. Sieht man aber genauer zu, so muß man gegen die Allgemeingültigkeit der Durchschnittswerte erhebliche Bedenken äußern. Im Alter von 9—12 Monaten wurden 3 Kinder untersucht mit einem Aschengehalt von 61,6, 60,0 und 57,0 (!) Proz., im Alter von 1—2 Jahren nur 2 Kinder mit einem Aschengehalt von 64,3 Proz., bzw. 54,4 Proz. (!). Wir sehen also, daß 3 von diesen 5 Kindern einen vollkommen normalen Aschengehalt haben, während zwei von ihnen einen abnorm geringen aufweisen; bei der geringen Zahl der untersuchten Kinder wird durch diese beiden die Durchschnittsziffer bedeutend herabgedrückt. Solche niedrige Werte von weniger als 60 Proz. finden wir aber auch bei jüngeren Kindern; so hat ein Kind von 2 Monaten 58,5 Proz., eines von 5 Monaten 57,3 Proz. Asche; aber in diesem Alter sind viel mehr Kinder untersucht, so daß der Einfluß der niedrigen Werte auf die Durchschnittszahl natürlich viel geringer ist. Wenn im Alter von 1—2 Jahren das eine Kind 64 Proz., das andere 54 Proz. besitzt, darf man daraus keinen Durchschnittswert berechnen, da die Zahl der untersuchten Fälle zu gering ist. Man kann also die Untersuchungen Friedlebens nicht als Stütze für die „physiologische Abnahme des Kalkgehaltes der Knochen“ anführen, und damit entbehrt diese Hypothese jeder experimentellen Stütze.

Aus diesen Gründen halte ich es zurzeit für unrichtig, derartige Berechnungen der Ermittelung des Kalkbedarfes zugrunde zu legen. Vorläufig werden wir noch am besten so vorgehen, daß wir aus den vorliegenden Stoffwechselversuchen die rachitisfreien Säuglinge heraussuchen und ihren tatsächlichen Kalkansatz miteinander vergleichen, um uns auf diese Weise eine ungefähre Vorstellung von der notwendigen Höhe des Kalkansatzes zu machen. Je größer die Zahl dieser Kinder ist, desto geringer werden die oben erwähnten Fehler dieser Methode ausfallen. In der folgenden Tabelle habe ich die betreffenden Kinder, die allen Anforderungen genügen, soweit sich dies aus den klinischen Notizen erschließen läßt, zusammengestellt.

Tabelle V.

Kinder der ersten 14 Tage.

Name des Autors	Kind	Alter	Ernährung	Einfuhr pro die	Urin pro die	Kot pro die	Bilanz pro die
Birk[8]) .	I	neugeb.	Colostrum	0,072	0,004	0,016	0,052
„ .	III	„	Frauenmilch	0,062	0,004	0,016	0,042
„ [9]) .	Ia	„	{ 1/2 Milch 1/2 Wasser +Milchzucker }	0,146	0,006	0,051	0,089
„ .	Ib	6 Tage	ebenso	0,245	0,014	0,119	0,112
„ .	IIa	neugeb.	„	0,113	0,012	0,036	0,065
Michel[43])	I	5 Tage	Frauenmilch	0,252	0,012	0,031	0,209
„ .	II	11 „	„	0,301	0,015	0,086	0,200
„ .	III	5 „	„	0,232	0,007	0,095	0,130
„ .	IV	7 „	„	0,296	0,008	0,095	0,193

Tabelle VI.

Ältere Kinder.

Autor	Kind	Alter	Nahrung	Tägl. Einfuhr	Urin	Kot	Bilanz
			a) Frauenmilch				
Schloßmann[64])	Kubitz	1 Mon.	Frauenmilch	0,332	0,051	0,133	0,148
„	Kriesch	$1^3/_4$ „	„	0,423	0,020(?)	0,242	0,161
Tobler u. Noll[72])	Kurt K.	$2^1/_2$ „	„	0,239	0,037	0,148	0,054
Michel und Peret[44]) . .		$2^1/_2$ „	„	0,377	0,003	0,198	0,176
Schabad[55]) .	Kind G.	$3^3/_4$ „	„	0,364	0,018	0,163	0,183
Blauberg[12]) .	Metzke	5 „	„	0,272	0,031	0,066	0,175
			b) Künstlich ernährt.				
Orgler[48]) . .	Herbert G.	$2^1/_2$ Mon.	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Zucker	0,702	0,023	0,559	0,120
Cronheim und Müller[18]) .	II	4 „	3/4 Milch + Milchzucker	1,351	0,016	0,923	0,412
Cronheim und Müller[19]) .	Lö. *)	4 „	2/3 Milch + Milchzucker	0,911	0,021	0,734	0,156
Arndt[1]) . . .	Carl G.	$5^1/_2$ „	Malzsuppe	0,611	0,018	0,185	0,408
Orgler[48]) . .	Max G.	$5^1/_2$ „	2/3 Milch, 1/3 Mehlsuppe + Zucker	1,230	0,015	1,087	0,128
Rothberg[54]) .	Halm	$5^1/_2$ „	Magermilch	1,373	0,020	1,147	0,206
Blauberg[11]) .	Müller	6 „	reine Milch	2,084	0,017	1,142	0,925
Birk[7]) . . .	St.	6 „	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Malz	0,725	0,043	0,368	0,314
Cronheim und Müller[18]) .	I	6 „	3/4 Milch + Milchzucker	1,273	0,010	1,094	0,169
Cronheim und Müller[19]) .	Hu. *)	6 „	reine Milch	1,512	0,016	1,378	0,118
Klotz[32]) . . .	G.	6 „	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe	0,761	0,031	0,528	0,202
„ . . .	H. W.	7 „	1/2 Magermilch, 1/2 Mehls. + Malz	0,770	0,004	0,712	0,054
Freund[26]) . .	Kramazyk	8 „	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Malz	0,754	0,012	0,538	0,204
L. F. Meyer[40])	Kind B.	10 „	2/3 Milch, 1/3 Schleim + Zucker	1,394	0,0	1,267	0,127
Birk[7]) . . .	K.	$10^1/_2$ „	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Malz	0,866	0,012	0,683	0,171

*) Mittel aus 5 Versuchsperioden.

Überblicken wir diese beiden Tabellen, so müssen wir die von Birk untersuchten Neugeborenen von unserer Betrachtung ausschließen, da die getrunkenen Nahrungsmengen zu klein sind, um den Bedarf der Kinder voll zu decken; interessant ist es jedenfalls, daß die Kalkbilanz stets positiv ist und bei den natürlich ernährten Neugeborenen ca. 70—75 Proz., bei den künstlich ernährten ungefähr 60 Proz. des eingeführten Kalkes angesetzt werden. Von den übrigen 25 Kindern weisen nur 4 Kinder einen Ansatz auf, der die von Schabad verlangte Höhe erreicht, bzw. übertrifft; sämtliche übrigen Kinder zeigen Werte, die zwischen 0,12 und 0,21 g CaO schwanken. Auch das einzige gesunde Kind, das Schabad untersucht hat, ein Brustkind von $3^3/_4$ Monaten, hat nur einen Ansatz von 0,18 g CaO, mithin einen erheblich geringeren, als ihn Schabad verlangt. Die 10 untersuchten Brustkinder zeigen Ansatzwerte, die zwischen 0,05 und 0,21 liegen; das Versuchskind von Tobler und Noll, das im Alter von $2^1/_2$ Monaten den völlig aus dem Rahmen fallenden niedrigen Wert von 0,053 g zeigt, war mit 7 Monaten, also einer Zeit, in der die Rachitis sich klinisch längst bemerkbar hätte machen müssen, rachitisfrei. Wenn wir dieses Kind ausschalten, schwanken die Werte zwischen 0,13 und 0,21. Von den 4 Kindern der ersten 14 Lebenstage haben drei Kinder einen Ansatzwert von ungefähr 0,2 g CaO, eines dagegen den niedrigen Wert von 0,13; bei den 5 älteren Brustkindern schwanken die Werte nur innerhalb von 0,15—0,18 g CaO, zeigen also eine gute Übereinstimmung. Wir haben demnach kein einziges Brustkind, das den von Schabad verlangten Ansatzwert zeigt; im Durchschnitt setzen die Kinder 0,174 g CaO täglich an.

Als unteren Grenzwert werden wir einen Ansatz von 0,13 g annehmen können, wobei wir im Auge behalten müssen, daß vorübergehend auch niedrigere Ansatzwerte wie bei dem Versuchskind von Tobler und Noll vorkommen, ohne daß deswegen Rachitis aufzutreten braucht.

Von den künstlich ernährten Kindern zeigen 4 Kinder Ansatzwerte von 0,3—0,94 g CaO, ein Kind hat einen Ansatz von nur 0,05 g; bei den übrigen 11 Kindern liegen die Ansatzwerte genau wie bei den Brustkindern zwischen 0,12 und 0,21 g CaO. Das Versuchskind von Klotz mit einem Ansatz von nur 0,05 g scheidet m. E. aus; ebenso werden wir den hohen Ansatz von 0,94 g CaO bei dem Versuchskinde von Blauberg nicht als normal bezeichnen, sondern ihn auf die abnorm hohe Kalkzufuhr von 2 g CaO täglich zurückführen. Schalten wir diese beiden Kinder aus, so zerfallen die übrigen 13 Kinder zwanglos in drei Gruppen: in Kinder mit hohen, mittleren und niedrigen Ansatzwerten; 3 Kinder haben einen Ansatz von 0,31—0,41; die Mehrzahl (6 Fälle) haben einen Ansatz von 0,15—0,2 g CaO wie die Brustkinder, und 4 Kinder haben einen Ansatz von 0,12—0,13 g CaO; diese 4 Kinder sind längere Zeit beobachtet worden, ohne daß bei ihnen rachitische Symptome bemerkt wurden. Wenn wir die Kinder mit mittleren Ansatzwerten als die Norm ansehen, kommen wir zu einen Durchschnittsansatz von 0,17—0,18 g; als untere Grenze für den normal verlaufenden Kalkansatz werden wir einen Ansatz von 0,12—0,13 g CaO verlangen müssen. Wir erhalten also

für die künstlich ernährten Kinder sowohl für den Durchschnitt als auch für die untere Grenze des Ansatzes genau dieselben Werte wie bei den Brustkindern. Selbstverständlich können vorübergehend auch niedrigere Ansatzwerte vorkommen, ohne daß der normale Aufbau des Skelettes dadurch geschädigt wird.

Noch auf einen Punkt möchte ich hier eingehen, nämlich auf die Bewertung des relativen Ansatzes oder des Nutzungswertes, da eine Reihe von Autoren ihm eine große Bedeutung beimessen. In der Regel wird der Säugling so viel Kalk ansetzen, als er zum Wachstum braucht; wird mehr eingeführt, so wird dieser überschüssige Kalk meistens ausgeschieden werden, da der Bedarf für das Wachstum bereits gedeckt ist. Vergleichen wir einmal die mit Frauenmilch ernährten Versuchskinder von Schabad und Blauberg; beide setzen ungefähr gleichviel an (0,181 bzw. 0,175) damit ist ihr Bedarf gedeckt; würden beide die gleiche Zufuhr erhalten haben, so hätten sie auch die gleiche Ausnutzung; bei Schabad wird aber 0,364, bei Blauberg dagegen nur 0,272 g CaO eingeführt; infolgedessen sind die Nutzungswerte vollkommen verschieden, im ersteren Falle werden 50 Proz., im letzteren dagegen 65,5 Proz. ausgenutzt. Wer nun dieser Berechnung der relativen Ansatzwerte eine Bedeutung zuschreibt, kommt zum Schluß, daß das erste Kind die Frauenmilch hinsichtlich ihres Kalkgehaltes schlechter ausgenutzt hat als das zweite, und doch ist der wirkliche Nutzeffekt in beiden Fällen der gleiche. Hier gilt der Satz: Ultra posse nemo obligatur. Die Verwertung der relativen Ansatzwerte hat nur dann einen Zweck, wenn die Kalkzufuhr in den zu vergleichenden Versuchen dieselbe Höhe hat; ist sie verschieden, so müssen wir uns erst darüber klar werden, ob die maximale Ansatzgröße erreicht ist oder nicht, ehe wir aus den Werten für die Ausnutzung einen Schluß ziehen. Ich habe daher auf die Berechnung der relativen Ansatzwerte vollkommen verzichtet und werde nur darauf zurückkommen, wenn die Zufuhr in den Vergleichsversuchen gleich groß ist.

Nach den chemischen Untersuchungen rachitischer Knochen, die einen geringeren Kalkgehalt als normal ergaben, muß man erwarten, daß beim Rachitiker auch der Kalkansatz niedriger als normal ist. Als untere Grenze für den normalen Kalkansatz haben wir einen Wert von 0,12—0,13 g CaO pro die ermittelt, und daher muß der Kalkansatz des Rachitikers unterhalb dieses Wertes bleiben. Inwieweit diese Annahme berechtigt ist, geht aus der nebenstehenden Tabelle hervor, in der ich die bisher untersuchten rachitischen Kinder dem Alter nach geordnet aufgeführt habe.

In die Tabelle habe ich diejenigen Kinder nicht aufgenommen, die sich bereits in einem Alter befanden, in dem die Rachitis zur Abheilung gekommen ist, z. B. die vierjährigen Versuchskinder Schabads Kaprilow[57]) und Iwanow[56]); bei diesen beiden Kindern war die Nahrungszufuhr so gering (Kaprilow $^1/_4$ l Milch und 250 g Brot, Iwanow $^1/_2$ l Milch und 170 g Brot), daß die Kinder unter ganz abnormen Versuchsbedingungen standen, so daß alle aus diesen Versuchen gezogene

Tabelle VII.

Autor	Kind u. Gewicht	Alter	Nahrung	Einfuhr	Urin	Kot	Bilanz
		a) mit Frauenmilch:					
Birk u. Orgler[10]	M. 3440	$4^1/_2$ Monate	Frauenmilch	0,210	0,009	0,130	+ 0,071
Schabad[55] .	Nikolojew						
	a) 5870	a) 5 „	„	0,345	0,014	0,185	+ 0,146
	b) 6410	b) 6 „	„	0,324	0,014	0,226	+ 0,084
„ .	Ssampron. 7500	11 „	„	0,175	0,029	0,244	— 0,098
„ .	Michailow 7620	1 Jahr $1^1/_2$ Monat	„	0,224	0,003	0,285	— 0,064
		b) Künstlich ernährt:					
Rothberg[54] .	Sausner						
	a) 3800	4 Monate	Magermilch	0,847	0,016	0,729	+ 0,102
	b) 3950	$4^1/_4$ „	$^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Mehlsuppe + Malz	0,462	0,0	0,514	— 0,052
Freund[26] . .	Winkler	4 „	Milch/Mehlsuppe	0,652	0,024	0,596	+ 0,032
Schabad[55] .	Iwanow 4300	5 „	$^3/_5$ Milch/Reisschleim	0,914	0,015	0,788	+ 0,111
Cronheimer u. Müller[19]	Bi. 4000	6 „	$^3/_4$ Milch/Wasser	0,912	0,020	0,643	+ 0,249
Orgler[48] . .	Erich W. 6030	$6^1/_2$ „	$^2/_3$ Milch, $^1/_3$ Mehlsuppe + 5% Zucker	1,041	0,014	0,765	+ 0,262
Dibbelt[21] . .	S. 4800	7 „	Buttermilch	1,107	0,009	1,437	— 0,339
Birk[7] . . .	T. 4020	8 „	$^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Mehlsuppe + Milchzucker	0,472	0,009	0,456	+ 0,007
„ [7] . . .	F. 5700	8 „	1 × Essen, 4 × $^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Mehlsuppe + Milchzucker	0,543	0,004	0,584	— 0,045
Schabad[55] .	Iwanow 7200	$8^1/_2$ „	$^5/_7$ Milch- u. Reisschleim	0,792	0,005	0,884	— 0,097
Rothberg[54] .	Buchwald 6200	9 „	$^2/_3$ Milch, $^1/_3$ Wasser	0,765	0,032	0,707	+ 0,026
Klotz[32] . .	W. B. 4280	$9^1/_2$ „	$^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Mehlsuppe + Malz	0,601	0,016	0,638	— 0,053
Cronheimer u. Müller[14]	Ja. 6200	11 „	reine Milch	1,395	0,014	1,221	+ 0,160
Schabad u. Sorochowitsch[62]	Lina Lubilina	1 Jahr	Milch u. Brot	0,922	0,041	0,664	+ 0,217
Orgler[48] . .	St. a) 6600	1 Jahr, 1 Monat	a) Vollmilch	1,285	0,024	1,528	— 0,267
	b) 6500	1 „ 1 „	b) $^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Mehlsuppe + Zucker	0,770	0,010	0,723	+ 0,037
Klotz[32] . . .	Sch. 4400	$1^1/_2$ Jahre	Buttermilch	0,956	0,064	1,373	— 0,481
Schabad[58] .	Rjalzow	$1^1/_2$ „	Milch u. Brot	1,389	0,031	0,949	+ 0,409
„ [55] .	Hanow	1 Jahr, 7 Monate	a) „ „ „	1,228	0,003	1,052	+ 0,173
	„	1 „ 7 „	b) „ „ „	1,132	0,0	0,971	+ 0,161
„ [58] .	Timopheia	$1^3/_4$ Jahre	„ „ „	1,404	0,0	1,337	+ 0,116
„ [62] .	Besmenow	1 Jahr, 11 Monate	„ „ „	1,299	0,017	0,575	+ 0,707
„ [56] .	Tarakanow	2 Jahre, 4 „	„ „ „	1,807	0,009	1,253	+ 0,545
„ [58] .	Wassiliew	$2^1/_2$ Jahre	„ „ „	1,365	0,0	1,157	+ 0,208

Schlüsse m. E. keine Allgemeingültigkeit beanspruchen können. Auch die Versuchskinder Ssamponow und Michailow müssen leider bei der weiteren Besprechung ausgeschlossen werden; beide Kinder wiegen ungefähr 7500 g und erhalten täglich nur 670 g Frauenmilch zugeführt, also eine Nahrungsmenge, die nicht im entferntesten den Bedarf der Kinder decken kann; dementsprechend ist auch die Stickstoffbilanz in

beiden Fällen negativ. Obwohl Schabad auf die ungenügende Zufuhr bei diesen beiden Kindern hinweist, benutzt er sie doch zur Berechnung von Durchschnittszahlen.

Bei der Betrachtung der Tabelle sehen wir, daß eine Reihe von Kindern niedrigere Kalkansatzwerte zeigen als normal, daß andere Kinder dagegen normale bzw. übernormale Zahlen aufweisen. Zum Verständnis dieser großen Differenz müssen wir den klinischen Verlauf der Rachitis berücksichtigen. Die Rachitis ergreift das Skelettsystem gleichzeitig nicht in derselben Stärke, sondern wir finden im allgemeinen, daß etwas schematisch zuerst der Schädel, dann der Thorax und schließlich die Extremitäten erkranken. In der gleichen Reihenfolge ungefähr heilt auch die Rachitis ab, und so sehen wir, daß die Kraniotabes bereits zu einer Zeit abgeheilt ist, in der die Extremitätenrachitis in höchster Blüte steht. Zur Heilung der Rachitis gehört aber, daß nicht nur die normale Kalkmenge in den Knochen abgelagert wird, sondern daß ein übernormaler Kalkansatz eintritt.

Untersucht man ein Kind, bei dem in mehreren Knochen die Rachitis ausheilt, in andern aber fortschreitet, so kann der Kalkansatz in den ausheilenden Knochen so groß sein, daß er das Defizit in den kranken Knochen völlig verdeckt, und wir würden in diesem Falle vielleicht einen normalen Kalkansatz im Stoffwechselversuch finden. Aus diesem klinischen Ablauf der Rachitis ergeben sich also für die Beurteilung des Stoffwechselversuches eine Reihe von Schwierigkeiten; nun wissen wir, daß, je jünger die Kinder sind, um so seltener Heilungsvorgänge bei der Rachitis auftreten, und daher empfiehlt es sich, zur Entscheidung der Frage, ob der Kalkansatz des Rachitikers niedriger ist als normal, nur jüngere Rachitiker heranzuziehen. Ich werde daher zwischen Rachitikern unter und über einem Jahr unterscheiden; diese Trennung ist ganz willkürlich; denn es gibt hinreichend Fälle von Rachitis, die vor Ablauf des ersten Lebensjahres abgeheilt sind, und andererseits solche, die noch nach dem ersten Jahre ein florides Stadium zeigen.

Betrachten wir unter Berücksichtigung dieser Momente die untersuchten Fälle, so ergibt sich, daß von 14 Säuglingen unter einem Jahr 10 einen Kalkansatzwert zeigen, der unterhalb der Norm liegt; bei 5 dieser Kinder tritt sogar eine negative Bilanz auf; nur 4 von den jüngeren Kindern zeigen einen normalen oder übernormalen Ansatzwert, und bei einem dieser 4 Säuglinge sinkt der Kalkansatz bei einer späteren Untersuchung gleichfalls unter das normale Niveau, in ca. 71 Proz. der untersuchten Kinder haben wir also, wie zu erwarten war, einen niedrigeren Wert für den Kalkansatz als normal. Anders stellt sich das Verhältnis bei den 9 Kindern jenseits des Säuglingsalters; hier haben nur 3 Kinder einen Kalkansatz, der unterhalb der Norm liegt, ja 2 von ihnen wiesen eine negative Kalkbilanz; die übrigen 6 Kinder zeigen dagegen normale, bzw. in 3 Fällen übernormale Ansatzwerte. Bei diesen über ein Jahr alten Kindern war in 60 Proz. bereits der pathologisch-chemische Prozeß ganz oder teilweise in Heilung begriffen, obwohl

klinisch die Erscheinungen der Rachitis noch voll ausgebildet waren. Diese auffallende Tatsache findet dadurch ihre Erklärung, daß zwischen dem Beginn der Krankheit und dem Nachweis klinischer Symptome ein gewisses Zeitintervall liegen muß. Die Symptome der Rachitis bedürfen einer gewissen Massenhaftigkeit, um klinisch nachweisbar zu werden; daher muß man erwarten, daß man pathologisch-anatomisch und chemisch bereits zu einer Zeit Abweichungen findet, in der klinisch noch keine Rachitis nachweisbar ist. Die klinischen Symptome der Rachitis pflegen nicht vor dem 3. Monat aufzutreten, meistens machen sie sich erst später geltend; demgegenüber sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen viel früher nachweisbar; denn nach den umfassenden Untersuchungen von Schmorl[65]) beginnt die Rachitis in der Mitte des 2. Lebensmonats.

Auch die Untersuchung des Stoffwechsels hat in dem von Birk und mir untersuchten Falle eine subnormale Kalkbilanz im Alter von $1^1/_4$ Monat ergeben, während die klinisch nachweisbaren Erscheinungen der Rachitis erst im 4. Lebensmonat manifest wurden. Der Kalkansatz dieses Kindes betrug: mit $1^1/_4$ Monat — 0,177 g CaO, mit $2^1/_2$ Monat + 0,079, mit $4^1/_2$ Monat + 0,071. Zwischen der 2. und 3. Periode trat die Rachitis in Erscheinung; demnach tritt die pathologisch-chemische Störung viel eher auf als die klinischen Symptome. Auch das von Freund untersuchte Kind Winkler mit einem Kalkansatz von + 0,031 zeigte zur Zeit des Versuches keine rachitischen Symptome, entwickelte sich später aber zu einem starken Rachitiker. Aus diesen Fällen darf man aber nicht den Schluß ziehen, daß jedes Kind, das eine subnormale Kalkbilanz in einem kürzer oder länger dauernden Stoffwechselversuch zeigt, unbedingt rachitisch werden muß. Abgesehen davon, daß im Kalkansatz ziemlich erhebliche Schwankungen vorkommen können derart, daß in einer Periode ein subnormaler, in der folgenden ein übernormaler Kalkansatz sich findet, zeigt der von Tobler und Noll untersuchte Fall deutlich, daß ein niedriger Kalkansatz bestehen kann, ohne daß deswegen das Kind rachitisch wird; zur Zeit des Versuchs war das Kind $2^1/_2$ Monate alt; es setzte nur 0,05 g CaO täglich an; mit 7 Monaten wurde es wieder untersucht und erwies sich völlig rachitisfrei.

Ebenso wie bei Beginn der Erkrankung die pathologisch-chemischen Störungen den klinischen Symptomen vorauseilen, ebenso muß es auch bei der Heilung sein, und so erklärt es sich, daß im Stoffwechsel sich übernormale Ansatzwerte finden, während die klinischen Symptome noch voll entwickelt sind. Werden derartige Kinder hinreichend lange beobachtet, wie es z. B. Schabad getan hat, so tritt im Anschluß an die Besserung des Kalkansatzes auch die Besserung der klinischen Symptome ein. Auch in dem von Dibbelt untersuchten Falle findet sich erst die Besserung des Kalkansatzes und dann das Verschwinden der klinischen Symptome. Das 7 Monate alte Versuchskind hatte bei Buttermilch eine negative Bilanz von — 0,339 pro die; 4 Wochen nach Beendigung des Versuchs wurde es mit roher Kuhmilch ernährt, da bei

$^1/_2$ Milch, $^1/_2$ Mehlsuppe hämorrhagischer Urin als Zeichen Barlowscher Erkrankung für einige Tage aufgetreten war.

4 Wochen nach Beginn dieses neuen Regimes wurde das Kind wieder untersucht, und jetzt bestand eine positive Bilanz von 0,755 g pro die; 8 Tage nach Beendigung des Versuchs trat eine deutliche Besserung der klinischen Symptome auf, und einen Monat später war die Rachitis abgeheilt.

Wir sehen also, daß beim Auftreten der Rachitis die chemische Stoffwechselstörung dem Manifestwerden der klinischen Symptome vorauseilt und daß ebenso bei der Heilung die Reparation im Stoffwechsel eher in Erscheinung tritt als bei den klinischen Symptomen.

Daher müssen wir, wenn wir die Frage nach der Größe des Kalkansatzes beim Rachitiker entscheiden wollen, die Untersuchungen an den älteren Kindern aus unserer Betrachtung ausschließen, wie ich es oben getan habe; es ergibt sich dann, daß die Mehrzahl aller untersuchten Rachitiker tatsächlich einen Ansatz hat, der unterhalb der Norm liegt.

Warum setzt aber der Rachitiker weniger Kalk an? Lehnerdt[36]) ist auf diese Frage im 6. Bande dieser Ergebnisse vom Standpunkte des Pathologen eingegangen, und ich werde mich daher nur darauf beschränken, diejenigen Gesichtspunkte zu erörtern, die sich aus der Betrachtung des Kalkstoffwechsels ergeben.

Die Ursache des zu geringen Ansatzes kann einmal darin liegen, daß einem Kinde zu wenig Kalk in der Nahrung zugeführt wird; zweitens kann wohl die Zufuhr ausreichend sein, aber die Ausnutzung des Kalkes ist so ungenügend, daß der Kalkansatz geringer ist als normal. Der Grund für diese schlechte Ausnutzung kann einmal darauf beruhen, daß der Kalk im Darm in unresorbierbarer Form sich befindet, oder daß im Darm Substanzen entstehen, die dem Organismus Kalk entziehen; zweitens kann es sich aber um eine Störung im intermediären Stoffwechsel handeln, sei es, daß die Knochenzellen nicht fähig sind, den Kalk aufzunehmen, oder daß der Kalk in schwer assimilierbarer Form im Blute kreist, so daß die zur Aufnahme bereiten Zellen ihn aus den Säften nicht an sich fesseln können.

Der Kalkmangel in der Nahrung.

Überblicken wir die Stoffwechselversuche an Rachitikern, so sehen wir, daß bei den künstlich ernährten, das Angebot so groß ist, daß hier von einer mangelnden Zufuhr überhaupt nicht die Rede sein kann. Die Autoren, die in letzter Zeit wieder den Kalkmangel der Nahrung als Ursache der Rachitis anführen, (Aron, Schabad, Dibbelt) beziehen sich im wesentlichen auf die Brustkinder. Bei diesen soll ein Mißverhältnis zwischen Zufuhr und Bedarf bestehen; dabei wird natürlich vorausgesetzt, daß der Bedarf die von den Autoren geforderte Höhe

besitzt. Ich habe in dem vorhergehenden Kapitel ausgeführt, daß die betreffenden Ansatzwerte viel zu hoch angenommen werden. Wenn wir statt eines täglichen Ansatzes von 0,25 g CaO einen von 0,17 g CaO verlangen, besteht in der Mehrzahl der Fälle bei dem Durchschnittskalkgehalt der Frauenmilch eine hinreichend große Zufuhr, und es fragt sich nur, ob bei einem unternormalen Kalkgehalt der Frauenmilch nicht eine Rachitis auftreten kann. Die Vorstellung von dem mangelnden Kalkangebot in der Frauenmilch hat das Gute gezeitigt, daß zur Feststellung des Kalkgehaltes eine große Reihe neuer Untersuchungen vorgenommen wurden (Bahrdt und Edelstein[4a]), Dibbelt[23]), Hunaeus[30]), Schabad[60]), Schloß[63]). Der Kalkgehalt der Frauenmilch nimmt im großen und ganzen mit der Länge der Laktationsperiode ab. Während aber Hunaeus für kürzere Perioden den Kalkgehalt der Frauenmilch konstant fand, haben Bahrdt und Edelstein ziemlich große Schwankungen im Kalkgehalt nachgewiesen; Schabad fand sowohl Frauen, die einen konstanten Kalkgehalt aufwiesen, als auch solche, die erhebliche Schwankungen (bis 50 Proz.) zeigten. Die Ursache für diesen Unterschied in der Konstanz des Kalkgehaltes ist mir unbekannt, jedenfalls darf man nicht, wie Schabad mit Recht hervorhebt, aus einer einmaligen Untersuchung folgern, daß der eruierte Kalkgehalt einen dauernden Wert für die untersuchte Milch darstellt. Die Frauenmilch enthält im Durchschnitt nach Hunaeus 0,044, nach Bahrdt und Edelstein 0,0439, nach Schabad 0,045 Proz. CaO. Schabad hat aber für seine Berechnung nur Frauen verwandt, die bereits $2^1/_2$ Monate gestillt hatten. Da die Rachitis erst um diese Zeit klinisch manifest wird, so läuft man Gefahr, wenn man jüngere Mütter untersucht, Frauenmilchanalyse von Müttern als normal zu bezeichnen, deren Kinder zur Zeit der Untersuchung zwar rachitisfrei waren, später aber rachitische Symptome zeigten. In den ersten $2^1/_2$ Lebensmonaten findet sich aber ein höherer Kalkgehalt als später, und daher ist der Durchschnittswert, den Schabad aus seinen Untersuchungen ermittelt hat, höher als die von Hunaeus und Bahrdt-Edelstein berechneten, da diese auch die Analysen der Milch jüngerer Mütter verwerteten. Die untere Grenze des Kalkgehaltes der Frauenmilch bei gesunden Kindern liegt bei 0,034. Mit einem derartigen Kalkgehalt der Frauenmilch kann also ein Säugling völlig rachitisfrei bleiben.

Der Kalkgehalt der Frauenmilch bei rachitischen Säuglingen beträgt im Durchschnitt aus 46 Analysen von Schabad berechnet 0,036 Proz. CaO, ist also nur um 0,088 g niedriger als bei den gesunden Kindern und liegt höher als der niedrigste Wert der bei gesunden Kindern ermittelt wurde. Der Kalkgehalt schwankt zwischen 0,088 und 0,027 Proz. CaO. Wichtiger als der Befund von 0,088 Proz., dem höchsten Kalkgehalt, der in der Frauenmilch überhaupt gefunden ist, ist die Tatsache, daß in einer ganzen Anzahl von Fällen der Kalkgehalt der Frauenmilch 0,04 oder darüber betrug, und trotzdem wurden die Säuglinge rachitisch! Für diese rachitischen Brustkinder müssen wir ganz in Übereinstimmung mit Schabad die ungenügende Kalkzufuhr

als Ätiologie ablehnen; dagegen fragt es sich, ob ein Gehalt der Frauenmilch von 0,027 Proz. CaO genügt, um den Bedarf des Säuglings zu decken. Im Durchschnitt setzt der Säugling 0,17 g CaO an; rechnen wir, daß 35 Proz. unausgenutzt den Körper verlassen, so würde der Bedarf 0,23 g täglich betragen. Da der Säugling im dritten Lebensmonat ungefähr 900 g trinkt — die Milchanalysen stammen von Müttern $2^1/_2$ Monate nach der Geburt, in diesem Falle mit 0,027 Proz. CaO aus dem 4. Monat —, würde dem Kinde 0,24 g CaO zugeführt werden. Also, selbst wenn wir nicht den unteren Grenzwert für den Ansatz, sondern den höher liegenden Durchschnittswert der Berechnung zugrunde legen, wird der Bedarf bei diesem geringen Kalkgehalt der Frauenmilch völlig gedeckt. Auch für die ersten drei Lebensmonate ist wahrscheinlich ein hinreichend großes Kalkangebot in diesem Falle vorhanden, da der Kalkgehalt in den ersten zwei Lebensmonaten höher zu sein pflegt als später. Die niedrigsten Werte, die Schabad in seiner ersten Arbeit über den Kalkgehalt der Frauenmilch angibt, stammen von einer Amme im 10.—12. Lactationsmonat; da der Gehalt der Frauenmilch mit der Zeit sinkt, so können diese Werte nicht einer Berechnung für den 2.—4. Lebensmonat des Säuglings zugrunde gelegt werden.

Ausgehend von der Voraussetzung, daß die Frauenmilch zu kalkarm für den Säugling ist, hat Dibbelt stillenden Müttern Kalksalze gegeben und dadurch ein Ansteigen des Kalkgehaltes der Milch erzielt. Dieser Befund ist aber von keinem Nachuntersucher (Hunaeus, Bahrdt und Edelstein, Schabad) bestätigt worden.

Es liegt mithin kein Grund zu der Annahme vor, daß — genügende Nahrungsmenge vorausgesetzt — der Säugling zu wenig Kalk in der Frauenmilch angeboten bekommt. Nur wenn die Nahrungsmenge zu klein ist, wie in zwei Versuchen von Schabad, wird natürlich auch das Kalkangebot zu gering. Ob aber bei andauernder Unterernährung Rachitis entsteht, ist zurzeit noch strittig; im allgemeinen herrscht unter den Klinikern die Auffassung, daß unterernährte Kinder nicht rachitisch sind; m. E. ist es vorsichtiger, diese Erscheinung so zu formulieren, daß man sagt: Der Atrophiker zeigt keine klinischen Symptome von Rachitis, da wir nicht wissen, ob nicht pathologisch-anatomisch sich bereits die Rachitis geltend macht, aber bei dem geringen Wachstum des Atrophikers klinisch nicht manifest wird.

Diese Ausführungen haben absolut nichts mit der Frage zu tun, ob überhaupt durch kalkarme Fütterung Rachitis erzeugt werden kann oder nicht, d. h. ob die durch kalkarme Fütterung bewirkte Knochenveränderung bei Tieren als Rachitis anzusehen ist oder nicht. Ich verweise hier auf die Arbeit von Lehnerdt in den Ergebnissen und auf die Arbeit von Dibbelt. Für mich handelte es sich im wesentlichen darum, zu zeigen, daß das Kalkangebot in der Frauenmilch wohl immer hinreichend groß ist, um den Bedarf des Säuglings zu decken. Wir werden also den Kalkmangel in der Nahrung als Ursache für die menschliche Rachitis, wenn überhaupt, nur für eine ganz geringe Anzahl von Fällen zulassen können. Demnach muß, da die Zufuhr aus-

reichend ist, die Ursache der Rachitis in einer schlechteren Ausnutzung des Kalkes liegen, und es handelt sich jetzt darum, die Gründe für diese schlechtere Ausnutzung zu ermitteln.

Der Kalkstoffwechsel des Säuglings.

Bei der Beurteilung des Kalkstoffwechsels des Säuglings müssen wir auf die Feststellung der Größe der Resorption vollständig verzichten. Durch die Untersuchung von F. Voit[75]) und von Rey[52]) wissen wir, daß der Darm die Hauptausscheidungsstätte für den Kalk darstellt. Da wir kein Mittel besitzen, um den resorbierten, aber wieder in den Darm ausgeschiedenen Kalkanteil von dem den Darm unresorbiert passierenden zu unterscheiden, sind sämtliche Berechnungen der Resorptionsgröße völlig bedeutungslos. Selbstverständlich dürfen zur Besprechung nur vollständige Stoffwechselversuche mit Bestimmung des Kalkgehaltes in Nahrung, Urin und Kot herangezogen werden. Ferner müssen wir bei der Beurteilung der Stoffwechselversuche beachten, daß die Kalkausscheidung den Änderungen der Nahrung langsamer folgt, als es z. B. beim Chlor der Fall ist. Ragnar Berg[5]) hat beim Erwachsenen den Nachweis geführt, daß bei Zulage eines Kalksalzes die völlige Ausscheidung des zugeführten Salzes erst in der Nachperiode eintrat. So wurden ausgeschieden in je siebentägigen Versuchen

in der Vorperiode bei einer Zufuhr von 1,8 g CaO = 3,8 g CaO
„ „ Hauptperiode „ „ „ „ 17,0 „ „ = 13,8 „ „
mit $Ca_3(PO_4)_2$
„ „ Nachperiode „ „ „ „ 1,6 „ „ = 5,5 „ „

Dasselbe Verhalten sehen wir bei dem Versuchskinde Tancré von L. F. Meyer und S. Cohn[42]) bei Darreichung von Calc. acet.; dieses Kind scheidet in der Vorperiode 1,27 g CaO aus, in den beiden Nachperioden von je 2 Tagen dagegen 1,43 bzw. 1,49 g, also in 4 Tagen 0,4 g CaO mehr als in der Vorperiode bei gleicher Zufuhr in beiden Perioden. Daher sind alle Versuche, in denen Vorperiode und Hauptperiode unmittelbar aufeinanderfolgen, ohne daß eine Nachperiode vorhanden ist, nur mit Vorsicht zu beurteilen, und es empfiehlt sich, diejenigen Versuche zu berücksichtigen, in denen nach dem Vorgange der Czernyschen Schule die jeweilige Versuchsnahrung eine Zeitlang gereicht wird, ehe der eigentliche Stoffwechselversuch anfängt; bei einem derartigen Vorgehen hat sich das Kind zu Beginn des eigentlichen Stoffwechselversuches auf die neue Nahrung bereits eingestellt.

Auch der Zubereitung der Nahrung, ob rohe oder gekochte, bzw. sterilisierte Milch dem Kinde verabreicht wurde, hat man früher eine Bedeutung für die Kalkausnutzung zugeschrieben (Cronheim und Müller[18]). Die Nachprüfung dieser Versuche durch spätere Versuche von Arndt[1]) und von Cronheim und Müller[19]) selbst hat aber keine Stütze für diese Auffassung ergeben; denn der Kalkansatz zeigte sich in diesen mit verbesserter Methodik angestellten Versuchen von der Zu-

bereitung der Nahrung, ob roh, gekocht oder sterilisiert, völlig unabhängig; so wird in dem Versuch III von Arndt angesetzt

bei Malzsuppe mit gekochter Milch und 0,612 g CaO Zufuhr = 0,408 g CaO
" " " roher Milch und 0,746 " " = 0,359 " "

Während demnach die Art der Zubereitung ohne jede Bedeutung ist, müssen wir auf ein anderes Moment, das vielfach bei der Besprechung der Stoffwechselversuche vernachlässigt wird, besonderes Gewicht legen: auf die ungefähr gleiche Höhe der Kalkzufuhr. Eine Abhängigkeit der Höhe des Ansatzes von der Größe der Zufuhr besteht innerhalb gewisser Grenzen auf jeden Fall; so setzt Kind I (Arndt) bei 0,478 g CaO Zufuhr 0,068 g CaO an; in der zweiten Periode bei 0,857 g Zufuhr dagegen 0,368 g CaO; mithin fast den ganzen Überschuß des in der zweiten Periode zugeführten Kalkes.

Einfluß des Nahrungseiweißes auf den Kalkansatz.

In erster Linie interessiert uns die Frage, ob der Kalkansatz in irgend einer Beziehung zum Eiweißstoffwechsel steht. Wenn wir die in der Literatur niedergelegten Versuche überblicken, so gewinnen wir den Eindruck, daß Stickstoffansatz und Kalkansatz einander nicht parallel gehen. Die Schwierigkeit, exakte Versuche zum Beleg für diese Auffassung beizubringen, beruht darauf, daß bei den meisten Untersuchungen auf einen möglichst gleichen Gehalt an Fett und Kohlehydraten in beiden Perioden nicht geachtet wurde. Auch die Versuche von L. F. Meyer[40]), in denen bei gleicher Versuchsnahrung durch Caseinzulage eine Anreicherung an Eiweiß erzielt wurde, können hier nicht herangezogen werden, da in den Vorperioden die Versuchskinder infolge knapper Eiweißzufuhr anfangs Stickstoff vom Körper abgaben und sich in der zweiten Vorperiode im Stickstoffgleichgewicht befanden. Infolgedessen setzten sie den vermehrt zugeführten Stickstoff begierig an, und wir erhalten dadurch für den Stickstoffansatz erheblich höhere Werte, als wir sie bekommen hätten, wenn die Kinder in den Vorperioden hinreichend Eiweiß erhalten hätten. Wenn auch nicht ganz einwandsfrei, zeigt noch am besten der folgende Versuch von Tada[70]) an dem Atrophiker Richard D., daß Stickstoff- und Kalkansatz nicht parallel miteinander gehen.

Tabelle VIII.

	Buttermilch		Magermilch (wie Buttermilch zubereitet)	
	N	CaO	N	CaO
Einfuhr	2,997	0,841	2,775	0,793
Ansatz	1,268	0,286	0,405	0,225

Während also in diesem Versuche der Kalkansatz ungefähr derselbe ist, ist der Stickstoffansatz in der Magermilchperiode ganz erheblich gesunken.

Da, wie wir später sehen werden, das Fett einen großen Einfluß auf den Kalkansatz hat, werde ich für die Unabhängigkeit von Stickstoff- und Kalkansatz weitere Beispiele erst im folgenden Kapitel bringen.

Wenn auch die Versuche von L. F. Meyer zur Entscheidung dieser Frage nicht verwertbar sind, können wir sie zur Beantwortung der Frage heranziehen, ob — ganz abgesehen vom Stickstoffansatz — eine vermehrte Eiweißzufuhr den Kalkansatz beeinflußt oder nicht. Kind A setzte bei einer Zufuhr von 0,342 g N und 0,338 g CaO täglich 0,053 g CaO an; als durch Caseinzulage die N-Zufuhr auf 3,552 g N erhöht wurde, retinierte das Kind bei gleicher Kalkzufuhr 0,038 g CaO. Der Kalkansatz wurde also in diesem Versuche nicht gebessert; ob wir aber, wie L. F. Meyer annimmt, aus dem etwas schlechteren Kalkansatz bei Caseinzulage schließen dürfen, daß dadurch der Kalkansatz verschlechtert wird, möchte ich vorläufig als strittig bezeichnen, da die Differenzen im Ansatz ziemlich gering sind. Das zweite Versuchskind B. von L. F. Meyer kommt für uns deswegen nicht in Betracht, weil zwischen Vorperiode und Caseinperiode ein Zwischenraum von einem Monat liegt, in dem das Kind eine Bronchitis durchgemacht hat; die Versuchsbedingungen in beiden Perioden sind also zu ungleich, um einen Schluß zuzulassen.

Einfluß des Fettes auf den Kalkansatz.

Jede etwaige Bedeutung des Eiweißstoffwechsels für den Kalkansatz wird aber durch den dominierenden Einfluß, den das Milchfett auf den Kalkstoffwechsel in den meisten Fällen ausübt, völlig verdeckt. Als Beispiele führe ich folgende Fälle an.

	1) Groeger (Rothberg[54])				Steinitz II[66])	
	a) Magermilch		b) Sahne		a) Milch	b) Sahne
	N	CaO	N	CaO	CaO	CaO
Einfuhr	2,963	0,975	3,400	0,927	0,398	0,378
Urin	2,499	0,020	2,625	0,0	0,005	0,0
Kot	0,315	0,818	0,381	1,125	0,355	0,412
Bilanz	+ 0,149	+ 0,137	+ 0,394	− 0,198	+ 0,038	− 0,034

	L. F. Meyer A.[40])				L. F. Meyer B.			
	a) $^{2}/_{10}$ Milch/Schleim + 16 g Casein		b) dasselbe + 20 g Fett		a) $^{3}/_{12}$ Milch/Wasser + 21 g Casein		b) dasselbe + 25 g Fett	
	N	CaO	N	CaO	N	CaO	N	CaO
Einfuhr	3,552	0,257	3,629	0,219(?)	4,773	0,427	4,773	0,427
Urin .	1,799	0,004	1,974	0,003(?)	2,947	0,0	3,344	0,0
Kot . .	0,223	0,218	0,202	0,197(?)	0,177	0,470	0,214	0,547
Bilanz	+ 1,530	+ 0,032	+ 1,453	+0,019	+ 1,649	− 0,043	+ 1,215	− 0,120

Wir sehen also, daß die Zulage von Fett den Kalkansatz erheblich vermindert, ja daß sogar durch die Fettzulage häufig dem Organismus

Kalk entzogen wird. Der Einfluß des Fettes ist so groß, daß man die Kalkzufuhr beträchtlich herabsetzen kann und doch einen besseren Kalkansatz erzielt, wenn man gleichzeitig auch die Fettmenge vermindert, wie aus folgendem Versuch hervorgeht.

Versuch St. (Orgler[48]).

	a) Vollmilch		b) 1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe	
	N	CaO	N	CaO
Einfuhr	5,051	1,285	2,515	0,770
Urin	4,484	0,024	2,517	0,011
Kot	0,471	1,528	0,249	0,722
Bilanz	+ 0,096	– 0,267	– 0,250	+ 0,037

Dieser Einfluß des Fettes läßt sich aber nicht in allen Fällen feststellen. Schon bei dem Versuchskinde A von L. F. Meyer ist der Einfluß der Fettzulage nur verschwindend klein; und so gibt es Säuglinge, auf die eine Erhöhung des Fettgehaltes der Nahrung ohne jeden Einfluß ist; in der Literatur habe ich folgende zwei Fälle gefunden. Auf zwei Fälle von Freund[25]) kann ich nicht eingehen, da die Kalkbestimmung in Urin und Nahrung fehlt.

	I. Arndt		III. Steinitz	
	a) 5/12 Milch/Wasser CaO	b) Vollmilch CaO	a) 1/2 Milch CaO	b) Sahne CaO
Einfuhr	0,478	0,857	0,414	0,314
Urin	0,0	0,022	—	—
Kot	0,409	0,467	0,387	0,216
Bilanz	+ 0,069	+ 0,368	+ 0,027	+ 0,098

Im ersten Versuch tritt durch die vermehrte Fettzulage keine Schädigung des Kalkumsatzes ein, sondern im Gegenteil der Kalkansatz wird bedeutend gebessert; denn fast der ganze Überschuß des zugeführten Kalkes wird angesetzt. Und auch im zweiten Versuch wird trotz Steigerung der Fettmenge von 1,2 Proz. auf 5,1 Proz. in der Nahrung bei etwas geringerem Kalkangebot der Kalkansatz deutlich gebessert.

Wir sehen also, daß die Wirkung des Fettes auf den Kalkansatz keine einheitliche ist, sondern daß zwei Gruppen von Kindern existieren, von denen die eine durch Fettzulage im Kalkansatz erheblich geschädigt wird, während die zweite einen derartigen Einfluß des Fettes vermissen läßt.

Einfluß der Kohlehydrate auf den Kalkansatz.

Über die Bedeutung der Kohlehydrate für den Kalkansatz liegen keine einwandfreien Versuche vor; bei den Untersuchungen von Rothberg[54]) sind stets neben den Kohlehydraten in der Nahrung erhebliche Fettmengen enthalten, so daß die negative Bilanz, die in sämtlichen

drei Versuchen auftritt, auf die Vermehrung des Fettes zurückgeführt werden kann. Außerdem wird die Deutung der Versuche dadurch erschwert, daß die Kalkzufuhr in den Kohlehydratperioden geringer ist als in den Vergleichsperioden. Als Beleg führe ich folgenden Fall an.

	Metzke (Rothberg)			
	Magermilch		½ Milch, ½ Mehlsuppe + Malz	
	N	CaO	N	CaO
Einfuhr	4,110	1,197	2,689	0,643
Urin	3,728	0,020	1,908	0,030
Kot	0,266	0,860	0,433	0,467
Bilanz	+ 0,116	+ 0,317	+ 0,348	+ 0,146

Hier tritt eine Verminderung des Kalkansatzes ein, die sowohl durch die vermehrte Kohlehydratmenge (215 g gegen 112 g in der Vorperiode), als auch durch die vermehrte Fettmenge 35,1 g gegen 12,3 g oder durch die verminderte Kalkzufuhr bedingt sein kann.

Dagegen können wir aus Versuchen mit kohlehydratreicher, aber fettarmer Nahrung (Buttermilch) entnehmen, daß in einer Reihe von Fällen der Kalkansatz bei diesen Ernährungsregimen nicht schlecht ist (Massanenk[38]), Tada[70]). Als Beispiel führe ich Versuch II von Tada an. Dieses Kind setzt bei einer Zufuhr von 1,236 g CaO täglich 0,252 g CaO an, also beträchtlich mehr als normal. Aber auch bei Buttermilch finden sich Kinder mit subnormalen Ansatzwerten (Rommel, Periode II, Dibbelt[21]); so erhält das Versuchskind von Dibbelt täglich 1,107 g CaO, also eine erhebliche Menge zugeführt, dabei scheidet es 1,446 g CaO aus, d. h. es gibt 0,339 g CaO täglich von seinem Kalkbestand ab.

Wir haben es also auch hier nicht mit einer eindeutigen Wirkung der Kohlehydrate zu tun, und es fragt sich nur, worauf die den Kalkansatz herabsetzende Wirkung von Fett und Kohlehydraten beruht, und warum sie in einem Teil der Fälle sich geltend macht, in einem andern Teil aber völlig ausbleibt. Bevor ich auf diesen Punkt eingehe, möchte ich noch kurz darauf hinweisen, daß, wie aus den Tabellen hervorgeht, ein Parallelismus zwischen Stickstoff- und Kalkansatz nicht stattfindet. Stickstoff und Kalkansatz gehen ganz verschiedene Wege, und wir finden bei demselben Kinde Perioden, in denen einmal der Stickstoffansatz positiv, der Kalkansatz negativ ist, und ein andermal der Stickstoffansatz negativ und der Kalkansatz positiv. So beträgt bei Kind St. (Orgler)

in Periode	I	II	III
N-Ansatz	+ 0,096	— 0,250	+ 0,145
Kalkansatz	— 0,267	+ 0,037	+ 0,044.

Einfluß von Salzen auf den Kalkstoffwechsel.

Über den Einfluß, den die Zufuhr einzelner Salze auf den Kalkstoffwechsel ausübt, liegen zu wenig Untersuchungen beim Säugling vor, so daß man aus ihnen vorläufig noch keine Schlüsse ziehen darf. Sicher

besteht eine Beeinflussung des Kalkstoffwechsels durch andere Salze; so hat Oeri[46]) beim Erwachsenen festgestellt, daß bei Zulage von Natriumphosphat zu einer Standardkost an dem betreffenden Tage 0,4 g CaO mehr ausgeschieden wurden als in der Vorperiode, dafür trat am folgenden Tage ein entsprechendes Absinken der CaO-Ausscheidung ein. Nur über den Einfluß von Kalksalzen selbst liegen mehrere Versuchsreihen an Säuglingen vor, auf die ich aber erst später eingehen werde.

Versuch einer Erklärung der Wirkung der organischen Nahrungskomponenten auf den Kalkansatz.

Die Abhängigkeit des Kalkstoffwechsels von den organischen Nährstoffen legt uns die Frage nahe, wie der Kalkstoffwechsel verläuft, wenn keine Nahrungsbestandteile zugeführt werden, also im Hunger. Untersuchungen beim Säugling liegen hierüber nicht vor; dagegen wissen wir, daß beim Erwachsenen auch im Hunger Kalk vom Organismus abgegeben wird, und Versuche von Chossat, Forster u. a. haben ergeben, daß die Kalkabgabe im Hunger mit einer Gewichtsabnahme der Knochen Hand in Hand geht. Dabei zeigt sich in den Stoffwechselversuchen beim Menschen eine Verschiebung in der Topographie der Kalkausscheidung derart, daß die Menge des Kotkalkes sinkt und die bis dahin sehr geringe Kalkmenge im Urin ansteigt, ein Verhalten, wie es beim Diabetiker von Gerhardt und Schlesinger beobachtet worden ist. Gerhardt und Schlesinger[28]) zeigten, daß der Diabetiker erhebliche Kalkmengen im Urin ausscheidet und daß dabei die Kalkabgabe durch den Kot geringer ist als durch den Urin; es findet hier also das Gegenteil von der normalen Verteilung der Kalkausscheidung statt. Wurde bei gleichbleibender Nahrung Alkali zugelegt, so sank die Kalkausscheidung im Urin, und die Kalkmenge im Kot stieg wieder an; dabei zeigte die Gesamt-Kalkausscheidung dieselbe Größe.

Da beim Diabetiker im Urin eine vermehrte Ausscheidung von Säuren stattfindet, die aus dem abnormen Fettabbau stammen, und die neutralisiert werden müssen, und da die Kalkausscheidung im Urin durch Alkalizufuhr herabgedrückt werden kann, führen Gerhardt und Schlesinger die vermehrte Kalkausscheidung darauf zurück, daß der Kalk zur Neutralisation dieser Säuren verwandt und daher statt durch den Kot durch den Urin ausgeschieden wird. Auf Grund der gleichen topographischen Verteilung der Kalkausscheidung im Hunger neigt man zu der Ansicht, daß auch im Hunger der Kalk zur Sättigung abnorm gebildeter Stoffwechselsäuren herangezogen wird. Diese Verwendung des Kalkes zur Absättigung von Säuren tritt auch in den obenerwähnten Versuchen von Oeri[46]) hervor, in denen durch Zufuhr von Natriumphosphat eine vermehrte Kalkausscheidung hervorgerufen wurde.

Wir sehen also, daß sowohl im Hunger als auch im Diabetes Kalk zur Neutralisation organischer, im intermediären Stoffwechsel entstandener

Säuren, als auch bei Zufuhr von anorganischen Phosphaten zur Sättigung von Phosphorsäure herangezogen wird. Wenn wir den Mechanismus der Wirkung der organischen Nahrungsbestandteile auf den Kalkstoffwechsel näher kennen lernen wollen, müssen wir vor allen Dingen zusehen, ob nicht z. B. durch Fettdarreichung ähnliche Bedingungen geschaffen werden wie in den obengenannten drei Fällen. Eines können wir mit Sicherheit sagen, daß die im Hunger und beim Diabetes auftretenden Säuren nicht die Ursache der vermehrten Kalkausscheidung sein können, da, wie Schabad und Lehnerdt mit Recht hervorheben, beim Säugling die Vermehrung der Kalkausscheidung vorwiegend im Kot stattfindet, also gerade umgekehrt wie im Hunger und beim Diabetes. Ich führe für dieses Verhalten beim Säugling folgende Fälle an.

Es schieden aus:

	Sausner		Groeger		Steinitz	
	Magermilch	Sahne	Magermilch	Sahne	Milch	Sahne
Einfuhr .	0,847	0,823	0,975	0,927	0,398	0,378
Urin . .	0,016	0,013	0,020	0,0	0,005	0,0
Kot . .	0,729	0,997	0,818	1,125	0,355	0,412

Wir sehen also, daß die Kalkausscheidung im Urin nicht erhöht, ja eher vermindert ist, und daß die ganze Vermehrung der Kalkausscheidung im Kot auftritt. Umgekehrt, wo eine Besserung der Kalkausscheidung stattfindet, dokumentiert sich das dadurch, daß die Kalkausscheidung im Kot vermindert ist, wie z. B. aus folgenden Versuchen hervorgeht.

	Dibbelt		Schabad (Wassiliew[58])	
	Buttermilch	Vollmilch	Milch + Brot	Dasselbe + Ph.-L.
Einfuhr	1,107	1,503	1,365	1,068
Urin	0,009	0,016	0,0	0,005
Kot	1,437	0,733	1,157	0,289

Die Wirkung der organischen Nahrungskomponenten muß also auf andere Weise zustande kommen. Der Kalk wird im Kot als phosphorsaurer und als fettsaurer Kalk ausgeschieden, und daher kann sowohl eine Vermehrung der Phosphorsäure als auch der Fettsäuren im Kot eine vermehrte Kalkausscheidung bewirken. Die Beziehung der Fettzufuhr zur Phosphorsäureausscheidung sind von Freund[25]) näher dargelegt. Freund wies in zwei Versuchen in Bestätigung älterer Beobachtungen von Keller nach, daß bei Fettzufuhr ein Anstieg der Phosphorsäure im Urin und ein Absinken derselben im Kot stattfindet; so stieg bei gleicher Zufuhr die Phosphorsäure im Urin von 0,400 auf 0,485, bzw. von 0,458 auf 0,498 pro die in der Fettperiode und sank dementsprechend im Kot von 0,832 auf 0,738, bzw. von 0,723 auf 0,559; die Kalkausscheidung im Kot aber blieb unverändert (Versuch I = 1,03 bzw. 0,971, Versuch II = 0,893 bzw. 0,825). Da bei gleichbleibendem Kalkgehalt des Kotes die Phosphorsäure im Kot verringert war, mußte

in der Fettperiode ein Teil des Kalkes an andere Säuren gebunden ausgeschieden werden, und tatsächlich treten unter Fettdarreichung erhebliche Mengen Fettsäuren auf, die zu ihrer Bindung Kalk brauchen; während in der Vorperiode die Seifenbildung minimal war, wurde unter Zulage von Milchfett in Versuch I 1,06 g unlösliche Seifen, in Versuch II 0,71 g täglich ausgeschieden. Da in diesen Versuchen die P_2O_5-Bilanz in beiden Perioden fast genau dieselbe ist, und da die Kalkausscheidung im Kot sich nicht geändert hat, ist die Deutung dieser Versuche ziemlich klar. Die Fettseifen des Kotes bedürfen zu ihrer Absättigung Kalk; da der Organismus aber in diesen Versuchen nicht mehr Kalk abzugeben imstande ist als in der Vorperiode, wird ein Teil der Phosphorsäure aus dem Kot verdrängt und im Urin ausgeschieden. Der gleichzeitige Anstieg des Ammoniakkoeffizienten und der Alkaliausscheidung im Urin machen es wahrscheinlich, daß die im Urin vermehrt ausgeschiedene Phosphorsäure durch Ammoniak und fixes Alkali gesättigt wird.

Aber diese beiden Versuche von Freund sind an Kindern angestellt, deren Kalkbilanz, wenn überhaupt, nur wenig durch die Fettzulage geändert ist, und können daher zur Entscheidung der Frage nach dem Mechanismus der Kalkentziehung durch Fett nicht dienen. Weitere derartige Versuche mit Bestimmung von Phosphorsäure und Seifen liegen nicht vor, und so müssen wir auf andere Versuche zurückgreifen, wenn wir die Frage entscheiden wollen, ob die kalkentziehende Wirkung des Fettes auf einer Vermehrung der Fettseifen im Kot beruht. Ich habe daher bei einer Reihe von Kindern bei gleicher Kalk- und Phosphorzufuhr und ungefähr gleicher Phosphorsäureausscheidung verglichen, ob eine Vermehrung der Fettseifen eine entsprechende hohe Kalkausscheidung im Kot hervorruft. Als Beispiel führe ich Kind Lö. Periode 4 und 5 von Cronheim und Müller[19]) an; Lö. scheidet in Kot aus:

Per.	CaO	P_2O_5	Seifen
4	0,689	0,426	1,962
5	0,806	0,423	2,393

Es findet sich also eine Vermehrung der Fettsäuren um 0,43 g und des Kalkes um 0,117 g. Wenn wir, wie es allgemein geschieht, zur Berechnung annehmen, daß der Kalk als ölsaurer Kalk ausgeschieden wird, entfallen auf 10 Teile Fettsäure (Molekulargewicht der Ölsäure 282) ungefähr 1 Teil CaO; in diesem Falle dürfte der Vermehrung der Fettseifen um 0,43 g, also nur eine Vermehrung des Kalkes um 0,04 g entsprechen. Auch in dem folgenden Versuch von Erich Müller[45]) am Kind Hadanik liegen die Verhältnisse ähnlich, H. scheidet im Kot aus bei gleicher Kalk- und Phosphorzufuhr:

Per.	CaO	P_2O_5	Fettsäure
1	1,805	0,640	1,822
2	1,591	0,626	1,068

Auch hier steht einer Verminderung der Fettsäuren um 0,754 eine Verminderung des Kalks um 0,214 gegenüber, während wir der Be-

rechnung nach nur 0,075 erwarten dürften. Natürlich darf man nicht, wie es vielfach geschieht, den gesamten im Kot ausgeschiedenen Kalk auf Fettsäure berechnen, da doch bei weitem der größte Teil als phosphorsaurer Kalk ausgeschieden wird. Aus diesen Versuchen geht soviel hervor, daß zwar ein ungefährer Parallelismus zwischen Vermehrung der Fettseifen und Vermehrung der Kalkmenge im Kot bei gleichbleibender Phosphorsäureausscheidung besteht, daß aber die Vermehrung bzw. Verminderung des Kalkes viel größer ist, als der vermehrten, bzw. verminderten Fettseifenmenge entspricht. Aber in der uns beschäftigender Frage führen uns die Versuche nicht weiter.

Nun kann man aber die Frage auch anders stellen. Wenn das Milchfett die Kalkbilanz dadurch negativ gestaltet oder verschlechtert, daß es die Seifenmenge im Kot vermehrt und so zu einer vermehrten Kalkausscheidung führt, mußte umgekehrt überall dort, wo durch irgendein Mittel eine Verminderung der Seifenmenge eintritt, auch eine verminderte Kalkausscheidung stattfinden.

Aus Untersuchungen von Freund[26]) geht hervor, daß durch Zulage von Malz oder Öl zu einer Milch/Mehl-Mischung die Beschaffenheit des Kotes derart geändert werden kann, daß aus einem harten, hellen alkalischen Fettseifenstrahl ein breiiger saurer Stuhl sich bildet; dabei tritt eine starke Verminderung des Seifenfettes ein.

Bei zweien seiner Versuchskinder hat Freund Kalkbestimmungen durchgeführt, und so können diese Versuche, ebenso wie ähnliche von Birk, zur Entscheidung der Frage herangezogen werden.

Kind Winkler (Freund).

Nr.	Art der Ernährung	CaO in Nahrung	Urin	Kot	CaO-Bilanz	Fettseifen
I	1/2 Milch 1/2 Mehlsuppe	0,652	0,024	0,596	+ 0,031	0,466
IV	+ Sesamöl	0,716	0,031	0,431	+ 0,254	0,094
V	+ Malz	0,710	0,020	0,370	+ 0,320	0,086

In diesem Falle entspricht einem Sinken der Fettseifen um 0,372 g, bzw. 0,380 g eine Verminderung des Kalkes um 0,165 g, bzw. 0,226 g CaO.

Kind F. (Birk) für 3 Tage.

	I. 1 × Gries, 4 × 1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Milchzucker CaO	P_2O_5	Fettseifen	II. Dasselbe + Ph.-L. CaO	P_2O_5	Fettseifen
Einfuhr . .	1,629	2,238	—	1,694	2,386	—
Urin	0,011	1,176	—	0,050	0,947	—
Kot	1,753	1,272	3,393	1,533	1,238	2,548
Bilanz	— 1,135	— 0,110	—	+ 0,111	+ 0,201	—

In diesem Falle wird die Phosphorsäureausscheidung im Kot absolut nicht geändert, die Fettseifenmenge sinkt um 0,845 g; die Kalkmenge um 0,215 g.

Wir finden also auch in diesen beiden Versuchen, daß das Sinken der Fettseifen einem Sinken der Kalkausscheidung durch den Kot parallel geht, aber auch hier ist die Verminderung des Kalkes viel größer, als es nach der Verminderung der Fettseifen zu erwarten ist.

Überblicken wir diese Versuche, so können wir die Änderung der Kalkausscheidung nur teilweise auf die Änderung der Fettseifenausscheidung zurückführen (Cronheim und Müller, Schabad, Bahrdt). Die Versuche von Freund über den Einfluß des Fettes auf die Phosphorsäureausscheidung haben uns gezeigt, daß bei Zulage von Milchfett eine Verminderung der Phosphorsäureausscheidung und eine Vermehrung der Fettsäuren in den Faeces auftritt; hieraus folgt, daß das Fett primär keine Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung und damit auch keine Vermehruug von phosphorsaurem Kalk bewirken kann. Da der Kalk als phosphorsaurer und fettsaurer Kalk ausgeschieden wird, durch Zulage von Milchfett primär aber keine Vermehrung des phosphorsauren Kalkes erzielt wird und die Menge der mehr ausgeschiedenen Fettseifen nicht ausreicht, um die Vermehrung der Kalkausscheidung zu erklären, kann die Wirkung des Milchfettes nicht primär auf eine Beeinflussung der Vorgänge im Darm zurückgeführt werden; wir müssen vielmehr annehmen, daß die Zufuhr von Milchfett im intermediären Stoffwechsel Veränderungen setzt, durch die die Bedingungen für den Kalkansatz verschlechtert werden, und daß es dadurch zu einer vermehrten Kalkausscheidung kommt. Dieser Einfluß des Fettes tritt aber nur bei einem Teil der Kinder zutage; bei einem andern wird der Kalkansatz durch die Fettzulage nicht gestört. Aus dieser Tatsache erhellt, daß zum Zustandekommen der schädigenden Wirkung des Milchfettes noch ein besonderes, im Kinde selbst liegendes Moment hinzukommen muß.

Bei den oben ausgeführten Berechnungen ist natürlich vorausgesetzt, daß der Kalk an hochmolekulare Fettsäuren gebunden ist. Würde es sich zeigen lassen, daß der Kalk auch an Fettsäuren mit niedrigerem Molekulargehalt gebunden sein könnte, so würde sich natürlich die Berechnung anders gestalten und vielleicht besser übereinstimmende Resultate geben.

Ich habe als Typus für die den Kalkansatz schädigenden organischen Nahrungskomponenten das Milchfett genommen, weil wir einwandfreie Versuche nur mit Zulage von Fett besitzen. Ob in den Fällen, in denen die Kohlehydrate der Nahrung, wie z. B. bei dem Versuchskinde von Dibbelt, kalkentziehend wirken, die gleichen Verhältnisse zwischen Kalkmenge im Kot und Seifenausscheidung vorliegen, darüber liegen leider keine Versuche vor.

Der Einfluß des Lebertrans auf den Kalkansatz.

Ich habe absichtlich immer wieder betont, daß es sich in diesen Fällen nicht um eine Fettwirkung ganz allgemein, sondern um eine Wirkung des Milchfettes handelt. Wenn wir nämlich statt Milchfett Lebertran oder Phosphorlebertran der Nahrung zulegen, sehen wir eine ganz entgegengesetzte Wirkung auftreten, als bei Milchfett.

Als Beispiel seien ein Versuch von Schabad und der oben erwähnte von Birk angeführt.

Kalkstoffwechsel bei

	Timopheia[62])		Kind F.[7])	
	Milch + Brot	dasselbe u. Lebertran	1/2 Milch 1/2 Mehlsupp. 1 × Gries	dasselbe + Ph. L.
Einfuhr	1,404	1,072	0,543	0,565
Urin	0,0	0,0	0,004	0,017
Kot	1,337	0,607	0,584	0,511
Bilanz	+ 0,116	0,465	— 0,045	+ 0,037

Ebenso wie Lebertran wirkt auch in manchen Versuchen Sesamöl, wie z. B. bei dem oben erwähnten Versuchskinde Winkler von Freund. Während also das Milchfett den Kalkansatz verschlechtert, bzw. dem Körper Kalk entzieht, wirkt Lebertran in ganz entgegengesetztem Sinne; der Kalkansatz wird durch ihn ganz erheblich verbessert. Dieser Befund ist durch zahlreiche Versuche, die wir namentlich Schabad verdanken, hinreichend gesichert; dabei handelt es sich nicht um eine Phosphorwirkung, denn wenn man wie Schabad Phosphor in Pillen oder Phosphor in Öl gelöst in Tropfen gibt, so daß die Phosphordosis der im Phosphorlebertran gereichten Menge entspricht, tritt keine Besserung der Kalkretention auf.

Kalkbilanz bei

	Wassiliew[59])		Timopheia[62])	
	Milch + Brot	dasselbe + Phosphorpillen	Milch + Brot	dasselbe + Phosphoröl
Einfuhr	1,365	1,377	1,404	1,281
Urin	0,0	0,0	0,0	0,0
Kot	1,157	1,225	1,337	1,388
Bilanz	+ 0,208	+ 0,152	+ 0,116	— 0,107

Ob die Wirkung des Phosphorlebertrans die des Lebertrans allein derart übertrifft, wie es Schabad darstellt, halte ich zurzeit noch für strittig. Jedenfalls sehen wir, daß die verschiedenen Fette ganz verschiedene Wirkungen auf den Kalkansatz ausüben. Die Besserung des Kalkansatzes kann nicht, wie Birk annimmt, nur darauf beruhen, daß eine Verminderung der Fettseifen in den Faeces eintritt; denn, wie Schabad gezeigt hat und wie ich oben an einzelnen Beispielen ausgeführt habe, ist die Verminderung der Kalkausscheidung in den

Faeces viel größer, als man nach der Verminderung der Fettseifen erwarten darf. Daher kann die Verminderung des in den Faeces ausgeschiedenen Kalkes nur teilweise auf die Verminderung der Seifenausscheidung zurückgeführt werden. Genau so wie die Wirkung des Milchfettes nicht bei allen Kindern sich geltend macht, genau so ist es auch beim Lebertran. Diese Beobachtung verdanken wir Birk[7]), der Phosphorlebertran in seinen Versuchen sowohl rachitischen als auch rachitisfreien Säuglingen gab. Bei letzteren verhält sich nun die Kalkbilanz folgendermaßen:

Kalkbilanz bei

	Kind Sch.		Kind K.	
	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Malz	Dasselbe + Ph. L.	1/2 Milch, 1/2 Mehlsuppe + Malz	Dasselbe + Ph.-L.
Einfuhr	0,725	0,908	0,867	0,797
Urin	0,043	0,036	0,012	0,018
Kot	0,368	0,473	0,683	0,588
Bilanz	+ 0,314	+ 0,399	+ 0,172	+ 0,191

Im ersten Versuch ist der Kalkansatz bei Phosphorlebertrandarreichung größer als in der Vorperiode; dabei muß aber berücksichtigt werden, daß in der Hauptperiode mehr Kalk eingeführt wurde; vergleichen wir die in den Faeces ausgeschiedenen Mengen, so sehen wir, daß im Gegensatz zu den rachitischen Kindern, bei denen die Kalkausscheidung durch Phosphorlebertran vermindert wird, bei diesem Kinde mehr Kalk ausgeschieden wird entsprechend der höheren Kalkzufuhr. Die Seifenmenge im Kot ist in beiden Perioden gleich (1,132 g in der Vorperiode gegen 1,208 in der Hauptperiode). Dagegen wird zur Deckung des mehr ausgeschiedenen Kalkes auch mehr Phosphorsäure im Kot ausgeschieden (0,285 in der Vorperiode 0,342 in der Hauptperiode). Im zweiten Falle ist der Ansatz in beiden Perioden gleich; die Zufuhr ist in der Hauptperiode etwas geringer und dementsprechend wird hier weniger Kalk im Kot ausgeschieden. Die Seifenmenge ist völlig gleich (1,935 bzw. 1,902); die Phosphorsäureausscheidung im Hauptversuch entsprechend der kleineren Kalkausscheidung ebenfalls geringer (0,556 gegen 0,502). In diesen Versuchen findet sich unter dem Einfluß von Lebertran weder eine Besserung des Kalkansatzes noch eine Verminderung der Fettseifen im Kot; unveränderter Kalkansatz und unveränderte Seifenmenge gehen mithin scheinbar Hand in Hand. Aber nur scheinbar! Denn wir besitzen einen Versuch an einem rachitisfreien Kinde, in dem eine starke Verminderung der Seifenmenge erzielt wurde, ohne daß der Kalkansatz sich dabei änderte.

Genau so wie bei zwei andern Versuchskindern von Freund durch Zulage von Milchfett die Steigerung der Fettseifen keine Änderung der Kalkbilanz hervorruft, genau so wird auch in diesem Versuche mit Sesamöl bzw. Malz am rachitisfreien Kinde die Kalkausscheidung nicht geändert, obwohl die Menge des Seifenfettes ganz gewaltig gesunken ist. Beim Rachitiker

Versuch Kramarczyck (Freund).

Nr.	Art der Nahrung	CaO in Nahrung	Urin	Kot	Bilanz	Seifenfett
1	1/2 Milch 1/2 Mehlsuppe	0,743	0,012	0,508	+ 0,223	0,224
2	+ Sesamöl	0,741	0,018	0,553	+ 0,169	0,104
3	+ Malz	0,754	0,012	0,538	+ 0,204	0,056

Winkler dagegen wurde unter genau denselben Versuchsbedingungen eine beträchtliche Verminderung der Seifen- und Kalkausscheidung im Kot mit erheblicher Besserung der Kalkbilanz hervorgerufen. Der Lebertran wirkt also nur bei rachitischen Kindern; bei gesunden erzielt er keine Besserung des Ansatzes, obwohl auch hier die Menge der Seifen stark vermindert sein kann. Das Versagen des Lebertrans erklärt Birk mit Recht dadurch, daß das gesunde Kind stets so viel Kalk ansetzt, als es zum Wachstum braucht. Jeder Überschuß an Kalk wird wieder ausgeschieden, und ebensowenig vermögen die Mittel, die günstigere Ansatzbedingungen hervorrufen, den Kalkansatz zu erhöhen; natürlich kann es zu vorübergehender Aufstapelung kommen, namentlich wenn ein großer Überschuß an Kalk zugeführt wird; doch muß dieser „deponierte Kalk" allmählich wieder ausgeschieden werden. Ist diese Vorstellung richtig, so muß auch in den Fällen von Rachitis, in denen ein maximaler Kalkansatz bereits besteht, die Zufuhr von Phosphorlebertran unwirksam sein. So tritt bei dem Rachitiker Besmenow, der in der Vorperiode bei einer Zufuhr von täglich 1,299 g CaO 0,71 g CaO ansetzte, unter Zufuhr von Phosphorlebertran keine Erhöhung des Kalkansatzes ein (0,62 g CaO bei einer Zufuhr von 0,872 g CaO).

Aber auch die günstige Wirkung des Lebertrans tritt nicht bei allen untersuchten Kindern in gleicher Intensität auf. Während in den Versuchen von Schabad an älteren, d. h. über ein Jahr alten, Rachitikern durch die Zufuhr von Lebertran ein Kalkansatz erzielt wurde, der weit die Norm überschreitet und zu täglichen Ansatzwerten von 1,1 g CaO (Wassiliew) führen kann, wird der Kalkansatz bei den jüngeren Versuchskindern von Birk zwar durch Phosphorlebertran gebessert, erreicht aber bei weitem nicht die normale Größe (+ 0,040 g bzw. + 0,037 g). Die Versuchskinder von Schabad zeigten aber bereits vor der Darreichung von Lebertran Ansatzwerte, die mit Ausnahme eines Kindes (Timopheia = 0,116 g) normal oder übernormal waren. Birks Versuchskinder hatten dagegen einen stark subnormalen Ansatz (+ 0,007 bzw. — 0,045). Es scheint daher, als ob auch der Zeitpunkt, in dem die Lebertranwirkung einsetzt, für die Größe des Erfolges von erheblicher Bedeutung ist. Ist die Krankheit noch auf der Höhe, so kann, wie bei Birk, die Darreichung von Phosphorlebertran wohl eine Besserung der Kalkbilanz erzielen, sie aber noch nicht zur Norm bringen. Ist dagegen im Stoffwechsel die Heilung bereits eingeleitet, so wird durch die Darreichung von Phosphorlebertran ein maximaler Ansatz erzielt.

Ähnliche Beziehungen zwischen Stadium der Erkrankung und Beeinflussung des Ansatzes liegen in meinen Versuchen über den Kalkansatz der Rachitiker unter Zufuhr von Kalksalzen vor. Ich habe 3 Rachitikern einmal Calciumphosphat, zweimal essigsauren Kalk verabreicht und dabei folgende Resultate erzielt:

	St.	M.	W.
ohne Kalk	0,038	0,071	0,263
mit „	0,040	0,076	0,361

In den beiden ersten Fällen, in denen die Kalkbilanz vor der Kalkdarreichung subnormale Werte zeigte, wird durch die Kalkzufuhr im Ansatz nichts geändert; nur im dritten Versuche, in dem bereits ein übernormaler Kalkansatz sich findet, tritt unter Kalkdarreichung eine deutliche Besserung der Kalkbilanz auf.

Auch bei der Kombination von Lebertran und einem Kalksalze erhalten wir keine sichere Besserung der Kalkbilanz. Zwar glaubt Schabad in seinen Versuchen einen viel günstigeren Kalkansatz bei Zulage von essigsaurem Kalk zu Lebertran nachgewiesen zu haben. Aber wenn man die Versuche näher betrachtet, scheidet der Versuch an Kaprilow völlig aus, da das Kind bereits 4 Jahre zur Zeit des Versuchs war und nur Residuen einer überstandenen Rachitis zeigte, und zweitens mit so geringen Milchmengen ($^1/_4$ l Milch und 250 g Brot) ernährt wurde, daß es sich in einem Stadium des Kalkhungers befand. Auch bei Wassiliew ist nach meiner Auffassung, die ich an anderer Stelle ausführlich begründet habe[48]), eine Besserung des Kalkansatzes nicht nachweisbar; das Kind setzte an

mit Ph.-L.	Ph.-L. +	Ph.-L. +
CaO	Calc. phosphor.	Calc. acet.
1,108	0,909	0,954

Wir finden also eher eine Verminderung als eine Verbesserung des Ansatzes unter Zufuhr eines Kalksalzes. Es würde zu weit führen, hier auseinanderzusetzen, durch welche m. E. falsche Art der Berechnung Schabad dazu kommt, aus diesem Versuch eine Besserung des Kalkansatzes unter Zufuhr von essigsaurem Kalk zu errechnen. Nur bei Besmenow findet sich eine tatsächliche Besserung des Kalkansatzes; dieser setzte in der Vorperide täglich 0,71 g CaO mit Calc. acet. + Ph.-L. 0,86 g CaO.

Fassen wir die wesentlichen Resultate der Lebertranwirkung zusammen, so ergibt sich, daß der Lebertran genau wie das Milchfett den Kalkstoffwechsel nur bei einer bestimmten Kategorie von Kindern beeinflußt, und daß die Besserung des Kalkansatzes durch Lebertran auf die Verminderung der Fettseifen in den Faeces nur zum Teil zurückgeführt werden kann. Daher müssen wir auch beim Lebertran, genau so wie beim Milchfett, annehmen, daß er seine Wirkung im intermediären Stoffwechsel entfaltet, indem er Hindernisse für den Kalkansatz beseitigt.

Milchfett und Lebertran sind also die Typen für zwei ganz entgegengesetzte Wirkungen auf den Kalkansatz: Milchfett verschlechtert, Lebertran bessert ihn; beiden ist aber gemeinsam, daß sie nur auf eine bestimmte Gruppe von Kindern Einfluß haben und daß ihre Wirkung im intermediären Stoffwechsel einsetzen muß. Vom Lebertran wissen wir, daß er nur bei rachitischen Kindern wirkt. Leider liegen hinsichtlich des Milchfettes zu wenig klinische Notizen vor, so daß ich die wichtige Frage nicht entscheiden kann, ob diejenigen Kinder, die auf Milchfett nicht mit einer Verschlechterung der Kalkbilanz reagieren, rachitisfrei waren.

Wie aber das Milchfett und der Lebertran im intermediären Stoffwechsel wirken, darüber können wir uns keine Vorstellung machen. Wir stehen hier vor der vorläufig unlösbaren Frage: Warum setzt der Rachitiker keinen Kalk an?

Wir hatten gesehen, daß ein Mangel in der Kalkzufuhr zur Erklärung der Rachitis nicht genügt; die Untersuchung des Stoffwechsels hatte ergeben, daß Veränderungen im Ablauf der Darmvorgänge allein das Zustandekommen einer subnormalen bzw einer negativen Kalkbilanz nicht erklären können. Daher sind wir zu der Annahme gekommen, daß der Rachitis eine Störung des intermediären Kalkstoffwechsels zugrunde liegt. Die Störung des intermediären Kalkstoffwechsels kann auf zwei Wegen zustande kommen; erstens: die im Blute kreisenden Kalkverbindungen sind beim Rachitiker anders zusammengesetzt, oder das Blutplasma hat eine andere Zusammensetzung als normal, so daß die Kalksalze schwerer assimilierbar sind als in der Norm, infolgedessen kann das Knochengewebe, das eine normale Ansatzfähigkeit für den Kalk hat, die schwer assimilierbaren Verbindungen nicht aufnehmen. Zweitens: Die im Blute kreisenden Kalkverbindungen haben eine normale Beschaffenheit; die Knochenzellen sind aber nicht imstande, den Kalk aus diesen, für den normalen Knochen gut assimilierbaren Verbindungen an sich zu reißen. Im zweiten Falle würden also die Knochenzellen eine geringere Affinität zum Kalk besitzen als die Substanzen, mit denen verbunden der Kalk normal im Blute kreist. Im ersten Falle wäre die Affinität der Knochenzellen zum Kalk so groß wie in der Norm; aber der Kalk wäre im Blute mit Substanzen verbunden, die beim gesunden Kinde nicht oder nicht in so großer Menge vorhanden sind und die eine stärkere Affinität zum Kalk besitzen als die normalen Knochenzellen. Diese für die Assimilation ungünstigen Verbindungen könnten durch Änderungen der Zusammensetzung des Blutplasmas bedingt sein. Hoffmeister[29]) hat in seiner grundlegenden Arbeit „Über Ablagerung und Resorption von Kalksalzen in den Geweben" auseinandergesetzt, daß der Transport der Kalksalze im Blut schwer verständlich ist, da er in anscheinend wässeriger Lösung erfolgt unter Bedingungen, die eine Abscheidung von unlöslichen Phosphaten zur Folge haben müßten. Nach den Untersuchungen von Pauli und Samec[50]) wird aber die Löslichkeit der in Betracht kommenden Kalksalze durch Anwesenheit von Eiweißkörpern, z. B. durch Zusatz von Serum, bedeutend erhöht. Es ist daher nach Hoffmeister die

kolloidale Beschaffenheit des Blutplasmas, bzw. sein hoher Eiweißgehalt unbedingt erforderlich, um den Transport der in Wasser unlöslichen Phosphate und Kalkseifen zu ermöglichen. Beim Rachitiker können diese Beziehungen zwischen Beschaffenheit des Blutplasmas und Kalkverbindungen irgendwie gestört sein, so daß die Kalkverbindung in schwerer assimilierbarer Form im Blute kreist, als normal. Selbstverständlich kann auch eine Kombination beider Möglichkeiten vorliegen. Welche von diesen Vorstellungen die richtige ist, läßt sich zurzeit nicht entscheiden, und die Diskussion dieser Fragen fällt außerhalb des Rahmens dieser Arbeit, da Lehnerdt im IV. Bande der Ergebnisse diese Frage behandelt hat. Ich persönlich glaube, daß wir für das Zustandekommen der Rachitis eine herabgesetzte Assimilationsfähigkeit des Knochengewebes für Kalk auf jeden Fall annehmen müssen. Erst wenn wir uns über diese Frage im klaren sind, werden wir an die weitere Frage gehen können, welcher Bestandteil des Knochengewebes an der geringen Assimilation des Kalkes schuld ist.

V. Unsere derzeitigen Kenntnisse und Vorstellungen von der Morphologie, Genese, Histiogenese, Funktion und diagnostischen Bedeutung der Leukocyten.

Von

A. Pappenheim-Berlin.

(Mit 1 Tafel.)

Literatur.

1. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen. Berlin 1891.
2. Weiß, Julius, Hämatologische Untersuchungen. Wien 1902.
3. Weidenreich, F., Beiträge zur Kenntnis der granulierten Leukocyten. Arch. f. mikroskop. Anat. **72.**
4. — Zur Morphologie und morphologischen Stellung der ungranulierten Leukocyten. Ebenda. **73.**
5. — Die Leukocyten und verwandte Zellformen. Wiesbaden 1911.
6. Maximow, A., Die frühesten Entwicklungsstadien der Blutzellen beim Säugetierembryo. Arch. f. mikroskop. Anat. **73.**
7. — Die embryonale Histogenese des Knochenmarks der Säugetiere. Ebenda. **76.**
8. Pappenheim, Vergleichende Untersuchungen über die elementare Zusammensetzung des Knochenmarks. Virchows Arch. **157.** 1899.
9. — Die gegenseitigen Beziehungen der verschiedenen farblosen Blutzellen zueinander. Ebenda. **159—160.** 1899—1900.
10. — Neuere Streitfragen aus dem Gebiete der Hämatologie. Zeitschr. f. klin. Med. **47.**
11. — Über Mastzellen. Fol. haematolog. **5.** 1908.
12. — Über die Azurkörnung in den lymphoiden Blutzellen. Ebenda. **9.** 1910.
13. — Einige interessante Tatsachen und theoretische Ergebnisse der vergleichenden Leukocytenmorphologie. Ebenda. **8.** 1909.
14. — und A. Ferrata, Über die verschiedenen lymphoiden Zellformen des normalen und pathologischen Blutes. Ebenda. **10.** 1910.
15. — — Über verschiedene Typen von Lymphocyten und Monocyten. Ebenda. **12.** 1911.
16. — — Über die farbchemische Theorie des Metachromasie. Virchows Arch. **200.** 1910.
17. — — Panoptische Universalfärbung für Blutpräparate. Med. Klin. 1908.
18. — — Die mikroskopische Untersuchung des Blutes. Berlin 1911. (Separat-Monographie aus „Der Harn“. Herausgegeben von C. Neuberg.)
19. — — Grundriß der Farbchemie. Berlin 1901.
20. — — Atlas der menschlichen Blutzellen. I. Teil 1905, II. Teil 1909, Supplement I, 1911. Jena.

21. Werzberg, A., Studien zur vergleichenden Hämocytologie. Fol. haematolog. 11. 1911.
22. Kasarinoff, Blutuntersuchungen bei Vögeln. Ebenda. 10. 1910.
23. Furno, Beiträge zur Kenntnis der vergleichenden Hämatologie der Spezial-Leukocyten. Ebenda. 11. 1911.

Unsere Kenntnisse über die Leukocyten, ihre Morphologie, Genese, Chemismus und Funktion sind in den letzten wenigen Jahren infolge des enormen Aufschwungs der Hämatologie und des Interesses für res haematologicae derart gefördert worden, daß es an der Zeit ist, den Kern unserer Auschauungen in Form dieser Ergebnisse einem größeren medizinischen Publikum zugänglich zu machen.

I. Geschichtliches.

Schon Virchow unterschied im Blut zwei Formtypen oder Arten von farblosen Blutkörperchen, die Lymphkörperchen oder Lymphocyten, und die eigentlichen weißen Blutkörperchen oder Leukocyten im engeren Sinne.

Die Lymphkörperchen beschrieb er als kleine Gebilde mit einem relativ großen Kern und schmalem Cytoplasmasaum; als farblose Blutkörperchen hingegen faßte er größere Gebilde auf mit breiterem Protoplasma und vielen kleinen Einzelkernen. Er war der Ansicht, daß die mit dem Lymphstrom zugeführten mononucleären Lymphocyten bei ihrem Eintritt ins Blut polynucleär würden, also in der Zirkulation selbst sich in polynucleäre Leukocyten umwandelten.

Hiernach waren die Leukocyten Umwandlungsprodukte der Lymphocyten, gealterte Lymphocyten, beziehungsweise die Lymphocyten Vorstufen der Leukocyten, ihre Jugendformen.

Die Lymphkörperchen leitete Virchow vom Lymphdrüsenapparat*) ab, wo sie in den sessilen Lymphdrüsenkörperchen ihre Vorstufen hätten. Letztere würden bei der funktionellen Tätigkeit der Lymphdrüse durch den Lymphstrom passiv mitgerissen, quasi desquamiert.

Diese im Verhältnis zu unserem heutigen Wissen fraglos primitiven Vorstellungen sind aber keineswegs absurd und selbst in der neuesten Zeit trotz hervorragender Differenzierung unserer Kenntnisse nicht völlig verlassen. Sie werden, wenn auch modifiziert und erweitert, im Prinzip noch von einem großen Teil von auf sogenanntem unitarischen Boden stehenden Forschern geteilt.

Die neue Epoche der Leukocytenforschung ist von Ehrlich durch seine farbenanalytische Methodik inauguriert worden. Auch die ursprünglichen Lehren Ehrlichs sind in allen ihren Details nicht mehr anerkannt, wennschon bis heute nur wenig an ihnen zu ändern nötig war. Auch Neues kam nur wenig, allerdings höchst Wesentliches hinzu, und das Wenige, das geändert werden mußte, war freilich von grundsätzlicher Bedeutung. Auch die Ehrlichsche Methodik der färberischen Darstellung, besonders der Granulationen, ist fortschreitend verbessert worden und hat durch Aufdeckung immer neuer morphologischer Details unsere deskriptiven und vor allem genetischen Kenntnisse dieser interessanten Zellart mehr und mehr über Ehrlich hinaus erweitert. Aber was wir auch heute wissen, schließlich verdanken wir es in letzter Instanz doch der in ihren Prinzipien von

---

*) Virchow kannte auch „Splenocyten" der Milzpulpa. Als solche bezeichnete er große einkernige Elemente des pathologischen Blutes bei „lienaler Leukämie", die jetzt dort als gekörnte und ungekörnte Myelocyten erkannt sind; Knochenmarksleukocyten oder Myelocyten als solche kannte er noch nicht und die großen Monocyten des Normalblutes bezeichnete er nicht als Splenocyten, sondern als größere Lymphocyten.

Ehrlich geschaffenen Untersuchungsmethodik der Blut-Trockenpräparatfärbung mit kombinierten Farbgemischen.

Zwar in der morphologischen Kenntnis der Leukocytenformen des Normalblutes sind wir auch heute nur wenig über Ehrlich hinausgelangt. Dieser hat schon mit seiner damaligen relativ unvollkommnen Methodik (Triacid, Hämatoxylin-Eosin, Methylenblau-Eosin) fast alles Wesentliche festgestellt. Eigentlich sind es nur die Azurgranula, die neu hinzugekommen sind, und ferner müssen wir in der Genese speziell der frühesten granulierten Knochenmarkszellen sowie in der Monocytenfrage einen anderen morphologischen Standpunkt der Auffassung einnehmen.

Hier sind gerade unsere heutigen Anschauungen über die allgemeine Leukogenese, die Entwicklung der reifen Leukocyten aus unreifen Vorstufen, ferner unsere Kenntnisse über die pathologischen und vor allem über die verschiedenen Typen lymphoider Blutzellen, weit über Ehrlich hinausgeschritten. Doch das gehört in ein anderes besonderes Kapitel (s. unten).

II. Einteilung der farblosen Blutzellen des Normalblutes und ihre Morphologie im allgemeinen.

Wir unterscheiden heute[20]) mit Hilfe der modernen Färbetechnik nach ihrem morphologischen Habitus an Protoplasma und Kern die normalen Leukocyten im weiteren Sinne in zwei große Hauptgruppen:

1. Mononucleäre lymphoide Agranulocyten,
2. Polynucleäre Granulocyten.

Gruppe 1 zerfällt nach der äußeren Größe und vor allem der Kerngröße und Form in zwei Untergruppen;

Gruppe 2 zerfällt nach ihrem tinktoriell plasmatischen Verhalten, besonders der Chromophilie ihrer Cytoplasmagranulation, in drei Untergruppen; so daß im Normalblut schließlich **fünf** verschiedene Einzel-Haupttypen von farblosen Blutkörperchen heutzutage unterschieden werden.

Gruppe 1 (mononucleäre lymphoide Agranulocyten)
(s. Tafel, Reihe *a*—*c*)

umfaßt mononucleäre Zellen verschiedener Größe mit schwach basophilem, von echten Granulationen in noch so geringer Zahl stets absolut freiem, auch nie in Granulierung übergehendem, schmälerem oder breiterem Cytoplasma, das aber gelegentlich sogenannte Azurkörnung führen kann. Der Kern ist rund oder lappig, gebuchtet, stets aber einfach und einheitlich.

Die beiden hierher gehörigen Zellarten finden sich in einer bis ins Detail gehenden morphologischen Gleichheit bei allen Tierspezies.

a) Große Zellen mit großem, selten rundem, meist mehr oder weniger unregelmäßig konturiertem und gebuchtetem, matt färbbarem Bläschenkern in mittelbreitem oder breitem Cytoplasma:

Große Monocyten. Sie sind Altersstufen großer Lymphocyten, welch letztere im Blut normalerweise beim Erwachsenen nicht, nur beim Kinde vorkommen. Die Monocyten bilden in der Norm 2—6 Proz. aller Leukocyten in der Leukocytenformel pro 1 cmm Blut (s. Tafel, Reihe *c*).

b) Mittelgroße und kleine kleinkernige Zellen mit schmalem oder breiterem Cytoplasmasaum und stets mehr oder weniger rundlichem, seltener einseitig abgeflachtem, eingedelltem oder eingekerbtem, dunkel färbbarem Kern, der gelegentlich ein bis zwei undeutliche basophile Nucleolen führt. Es sind dieses sogenannte leukocytoide Altersformen der

Mesolymphocyten, Lymphocyten und Mikrolymphocyten. Sie bilden in der Norm ca. 23 Proz. der Leukocyten in 1 cmm Blut (s. Tafel, Reihe *a* (Mikrolymphocyten), *b* (größere Mesolymphocyten) *).

Gruppe 2 (polynucleäre Granulocyten)
(s. Tafel, Reihe *d*, *e*, *f*)

umfaßt mittelgroße Zellen mit komplizierter Kernfigur in meist relativ breitem, diffus gekörntem Protoplasma.

Die hierher gehörigen drei Gruppen lassen sich nach der Chromophilie ihrer Protoplasmakörnung noch weiter folgendermaßen gruppieren, zusammenfassen und unterscheiden:

Zwei dieser Zellgruppen haben grobe, stark färbbare, monochromophile Körnung[20]), die bei der einen monobasophil (γ-Granulation, Mastkörnung), bei der anderen monoxyphil (α-Granulation oder eosinophile Körnung) ist und sich in prinzipiell gleicher Weise bei allen Tierspezies findet[1]) (s. Tafel, Reihe *d*, *e*).

Die dritte Zellgruppe hat eine meist feine, oft auch (Amphibien) ganz fehlende Körnung, deren Chromophilie, wenn sie vorhanden ist, je nach der Tierspezies variabel und different ist[1]) (daher der Name Spezialkörnung, s. Tafel, Reihe *f*).

Grobkörnig ampho-oxyphil ist sie bei Meerschweinchen und Kaninchen (β-Granulation[23]);

feinkörnig ampho-oxyphil bei den meisten Fischen[21]), sowie bei Rind, Schwein, Schaf, Ziege, Pferd;

mononeutrophil (ε-Granulation) ist sie beim Menschen, ferner beim Affen und Petromyzon[13, 21]) beim Hund, Katze, Ratte, Maus ist sie äußerst fein und ziemlich schwer darstellbar.

---

*) Die größeren Lymphocyten des Normalblutes sind, insofern sie breitleibig und nur durch die Breitleibigkeit relativ große Gebilde sind, bloß Altersformen von kleineren oder größeren Mesolymphocyten mit gleich großem Kern, aber schmalem Cytoplasma (ihren Jugendformen), welch letztere dadurch weniger groß sind. Diese älteren breitleibigen Mesolymphocyten müssen unterschieden werden und sind auch zu unterscheiden (s. Tafel) von den wirklich großen, kerngroßen, d. h. durch ihren Kern großen Monocyten (die wir als entsprechende Altersformen der eigentlichen „großen Lymphocyten“ auffassen).

Obige Zellen (Tafel, Reihe *b*) sind also nur ältere plasmabreite Formen größerer Lymphocyten, die Monocyten aber Altersformen großer i. e. kerngroßer Lymphocyten. Erstere haben nur breites Plasma, aber nicht den großen Bläschenkern, die großen Lymphocyten dagegen haben, auch wenn sie schmalleibig jugendlich sind, einen absolut großen Kern und sind durch diesen großzellig. Große schmalleibige Lymphocyten fehlen aber gewöhnlich im Normalblut, finden sich nur im kindlichen Blut.

Andrerseits werden heute als wahre echte Körnungen von diesen drei nur die groben monoxyphilen α-Körnchen, sowie die bald gröberen (β), bald feineren amphooxyphilen, sowie die feinen neutrophilen (ε) Spezialkörnchen angesehen[20]).

Die mit solcher Körnung versehenen Zellen haben ein breites, diffus gekörntes Cytoplasma und einen dunkel färbbaren, relativ kleinen, kompliziert gestalteten, polymerisierten oder durch Fadenbrücken getrennten, segmentierten Kern (ungenauer als polynucleäre*) Zellen bezeichnet).

Dagegen gilt die γ-Mastkörnung zurzeit nicht als echte Körnung[11]), sondern als eine ihrer Genese nach nicht einheitliche, bald nur unreife oxyphile (Meerschweinchen[3, 24]), bald degenerative (Kaninchen[3, 11]) Granulation.

Die mit dieser Körnung versehenen Zellen haben auch sonst einen abweichenden Habitus mit relativ großem gebuchteten, matt färbbaren, gewöhnlich einheitlichen und nicht polymerisierten Kern in meist relativ schmalem Cytoplasma, das von der Körnung unregelmäßig angefüllt ist.

Diese Zellen erscheinen daher überhaupt mehr zur Hauptgruppe 1 gehörig, mit der sie auch das gemein haben, daß die Mastzellen bei allen Tieren in einer in allen Details gleichen Form und nicht mit artspezifischen Differenzen gekennzeichnet vorkommen.

Wir haben also in Gruppe 2:

c) Die (polynucleären ?) Mastzellen mit stark basophiler und zwar monobasophiler grober (γ-)Körnung; finden sich beim Menschen zu 0—0,5 Proz. im normalen Blut (s. Tafel, Reihe *d*).

d) Die polynucleären Eosinophilen mit stark oxyphiler und zwar monoxyphiler grober (α-) Körnung haben gewöhnlich einen bisegmentierten, hantelförmigen, seltener normalerweise höher segmentierten Kern, dessen Kernsegmente kuglig erscheinen[20, 3]). — Sie bilden normalerweise 2 bis 4 Proz. aller Leukocyten (s. Tafel, Reihe *e*).

e) Die polynucleären feinkörnigen Spezialzellen, speziell bei Menschen die neutrophilen (ε-gekörnten) Leukocyten mit gewöhnlich trisegmentierter oder noch komplexerer Kernfigur, deren Segmente schlank ellipsoid gestaltet sind[20, 3]). — Sie bilden normalerweise 65—72 Proz. aller Leukocyten (s, Tafel, Reihe *f*).

III. Genetische und histogenetische Beziehungen im allgemeinen.

Heutzutage gilt das Gesetz, daß die Leukocyten des Normalblutes beim Menschen (mit vielleicht einziger Ausnahme der Mastzellen) durchaus **reife**, funktionstüchtige ergastische oder blutfähige Elemente sind[14, 20]).

*) Der Ausdruck „polynucleär“ ist gleichwohl als traditioneller und konventioneller Stereotyp beizubehalten, allenfalls durch „segmentiertkernig“ zu ersetzen, keinesfalls aber durch polymorphkernig oder gelapptkernig. Bei den großen Bläschenkernen der Monocyten und Myelocyten spricht man von buchtkernig, und gelapptkernig, dagegen sind polymorphkernig nur die Metamyelocyten (s. u. daselbst).

Sie haben ihre Vorstufen in den normalerweise sessilen (nicht fixen, sondern auch lokomobilen und amöboiden) spezifischen Parenchymzellen der hämatopoetischen Gewebe, die daselbst als spezifische Gewebszellen ihre eigenen, für das Gewebe wichtigen Funktionen erfüllen, daselbst aber ebenfalls ihre eigenen unreifen Vorstufen im Gewebe haben, aus denen sie durch artliche (phyletische) Differenzierung heranreifen — die aber in bezug auf die Blutzellen die germinative Funktion und Aufgabe haben, zu letzteren heranzureifen. Und zwar geschieht die Reifung der artlich differenzierten Gewebszellen zu den Blutzellen durch bloße ontogenetische Alterung.

Es sind also die reifen farblosen Blutzellen des Normalblutes, beim erwachsenen Menschen wenigstens, Altersformen der artlich ausdifferenzierten Gewebszellen; oder letztere Jugendvorstufen der farblosen Blutzellen.

Im Gegensatz also zu Virchow (s. o. Einleitung) nehmen wir nicht mehr an, daß die im Blut nebeneinander befindlichen Zellen ineinander übergehen, neben sich ihre unreifen und unfertigen Jugendvorstufen haben, speziell daß die einkernigen kleinen schmalleibigen Lymphocyten in die größeren polynucleären breitleibigen Leukocyten durch Vermittlung irgendwelcher „Übergangsformen" übergehen — sondern: eigentlich wahre Übergangszellen, die diesen Namen verdienen, gibt es nicht im normalen Blut. Das normale Blut des Menschen führt vielmehr nur nebeneinander verschiedene, verschiedenartige und selbständige, verschieden differenzierte reife Zellformen, deren jede ihre eigenen Jugendvorstufen jenseits des Blutes im fixen Gewebe hat. Die sogenannten Übergangsformen erscheinen nur äußerlich morphologisch als Zwischenstufen, sind solche aber in genetischer Hinsicht nicht. Sie sind vielmehr ontogenetische Endentwicklungsstufen einer eignen Zellreihe, die normalerweise nicht direkt in eine andere übergeht[20]).

a) So sind die jugendlichen Vorstufen der großen buchtkernigen Monocyten (große Mononucleäre und Übergangsformen von Ehrlich) die schmalleibigen und breitleibigen rundkernigen großen Lymphocyten*) (Makrolymphocyten) des interfollikulären ungeformten diffusen Lymphadenoid- (und splenoiden Milzpulpa-) Gewebes[14]).

b) Die Vorstufen der (teilweise breitleibigen und buchtkernigen, älteren, sogenannten leukocytoiden) kleinen Blutlymphocyten sind ganz schmalleibige und rundkernige junge Lymphocyten der lymphomatösen Follikel.

c) Die Vorstufen der polynucleären α- und ε-Leukocyten sind ganz gleich gekörnte Zellen mit einfachem, einheitlichem, rundlichem oder gebuchtetem, aber nicht segmentiertem Kern, sogenannte Myelocyten (s. Tafel, Reihe *i* β), die durch Vermittlung der (polymorphkernigen) Metamyelocyten (s. Tafel, Reihe *i* γ), der wahren gekörnten Übergangsformen und direkten Vorstufen der polynucleären Leukocyten, in letztere übergehen.

---

*) Bei akuter lymphatischer Leukämie stammen sie aus den bis zur Konfluenz hyperplasierten Keimzentren.

Es sind also:
schmalleibige und breitleibige große Lymphocyten die geweblichen Jugendvorstufen der großen normalen Blutmonocyten; — schmalleibige rundkernige kleine Lymphocyten die geweblichen Jugendvorstufen der kleinen Blutlymphocyten; — ein- und einfachkernige granulierte Myelocyten (und Metamyelocyten) die geweblichen Jugendvorstufen der polynucleären Leukocyten.

Diese ontogenetischen Jugendvorstufen treten als Heterotopien nur pathologischerweise, z. B. bei funktioneller Leukocytose oder Blutleukämie (Linksverschiebung nach Arneth) ins Blut über.

Die differenzierten Gewebszellen, diese Jugendvorstufen der leukocytären Blutzellen, machen aber auch ihrerseits erst einen Reifeprozeß durch, gehen ebenfalls aus unreifen Vorstufen hervor[20]). Dieses gilt besonders für die Granulocyten des Myeloidgewebes, die sogenannten Myelocyten. Diese letzteren Vorstufen sind aber als artliche Vorarten aufzufassen, die sich durch phyletisch-phylogenetische Differenzierung besonders am Protoplasma prosoplastisch zu reifen Parenchymgewebszellen umbilden.

Es ist also bei der Leukocytenentwicklung die artliche Differenzierung von bloßer ontogenetischer Alterung zu unterscheiden. Erstere vollzieht sich unter interner Chromatin-Umlagerung des Zellkerns in Differenzierungen am Paraplasma (das oxyphil wird, Hb oder Körnchen bildet). Letztere zeigt sich am bloßen Wachstum der Zelle (Cytoplasma) und unter äußeren Buchtungen des Zellkerns. Es sind daher breitleibige und buchtkernige Formen die älteren, schmalleibige und rundkernige die jüngeren Formen*).

Die tiefste einseitig myelocytär orientierte Vorstufe des Myeloidgewebes ist der Leukoblast**), ein lymphoider (ungekörnter) Myelocyt, eine lymphoide Zelle mit schwach basophilem Cytoplasma, akzidenteller fakultativer Azurkörnung und der Kernstruktur nach myelocytär angelegtem Myelocytenkern (s. Tafel, Reihe *h*). Seine breitleibigen und buchtkernigen Altersformen bilden (pathologische) Monocyten des pathologischen Blutes.

Er entwickelt sich zum fertigen Myelocyten (mit einem gekörnten und zugleich oxyphilen Plasma) durch Vermittlung des Promyelocyten (s. Tafel, Reihe *i a* [Mikropromyelocyt]). Es ist dies ein gekörnter Leukoblast oder ein Myelocyt mit noch partiell basophilem Cytoplasma.

---

*) Auch hier gibt es Interferenzformen des Alterswachstums, je nachdem bald allein der Kern sich buchtet aber das Plasma schmal bleibt, bald umgekehrt der Kern rund bleibt, aber das Plasma wächst.

**) Es muß der Leukoblast in seiner Schmalleibigkeit vom Makrolymphocyt, in seiner Breitleibigkeit und Buchtkernigkeit vom Monocyt, der Altersform des Makrolymphocyt unterschieden werden. Er ist gewissermaßen ein myeloischer Monocyt und als solcher granulopotent und granuloplastisch tätig; da er durch Vermittlung der gekörnten Promyelocyten schließlich zum Granuloleukocyten wird, gelten für ihn alle die von Ehrlich dem Normalmonocyten zugeschriebenen Eigenschaften. Indes er fehlt dem Normalblut, und der normale Monocyt ist lymphocytär und agranuloplastisch.

Während also der Metamyelocyt eine ontogenetische Zwischenstufe zwischen Myelocyt und polynucleärem Leukocyt war, ist der Promyelocyt eine Zwischenstufe der artlich-phyletischen Differenzierung zwischen Leukoblast und Myelocyt. Der Myelocyt ist nur ein ein- und einfachkerniger jugendlicher Leukocyt, der Leukocyt ein polynucleärer gealterter Myelocyt. Der Myelocyt hat also die gleiche Körnung und die gleichen Körnchenverhältnisse wie der Leukocyt. Der Leukoblast ist dagegen ein lymphoider, artlich unreifer undifferenzierter Myelocyt, der Myelocyt ein differenzierter Leukoblast.

Myelocyt und Metamyelocyt sind jugendliche Vorstufen des polynucleären Leukocyt, bzw. Metamyelocyt und polynucleärer Leukocyt sind Altersstufen des Myelocyten. Myelocyt, Metamyelocyt und polynucleärer Leukocyt sind nur besondere Benennungen verschiedener Etappen des Alterungsvorganges derselben Zellart.

Man nennt einen Granulocyten einen Myelocyten, wenn er bei vorhandener (reifer oder unreifer) Körnung und oxyphilgereiftem Plasma einen einheitlichen rundlichen, allenfalls auch gebuchteten Bläschenkern zeigt. Ist der Kern schlank-komplex und durch Fadenbrücken in Segmente polymerisiert, so spricht man von polynucleärem Leukocyt.

Dazwischen steht der „polymorphkernige" Metamyelocyt mit ebenfalls schlankem, geschlängeltem, ebenfalls grazilem, aber nicht polymerisiertem, sondern schleifenartig-bandförmigen Kernstab. Er bedeutet also eine weitere Entwicklung als der buchtkernige Myelocyt und ist von diesem zu unterscheiden. Indes gibt es natürlich auch zwischen diesen beiden Typen Zwischenformen.

Die normale Entwicklung der reifen Blutzellen im Gewebe vollzieht sich also meist so, daß Reifung oder Alterung interferierend pari passu verlaufen; höchstens daß die primitive unreife Parenchymzelle erst durch Differenzierung des Cytoplasma zur reifen Gewebszelle wird, erst zur reifen Gewebszelle sich differenziert, und daß dann erst diese letztere zur Blutzelle (mittels Kernpolymorphose) altert, durch ontogenetische Alterung zur Blutzelle sich umgestaltet. Seltener vollzieht sich artliche und ontogenetische Entwicklung pari passu. Pathologischerweise treten Dissoziationen beider Prozesse auf, sie fallen auseinander, indem schon bei artlich unreifem Zustand Altersformen auftreten, die individuelle Alterung der artlichen Differenzierung voraneilt, ja die Differenzierung zurückbleibt; hierbei treten also z. B. polynucleäre ungekörnte oder gar gekörnte, aber jedenfalls basoplasmatische Leukocyten auf, die als solche bloße Altersformen von artlich unreifen lymphoiden Leukoblasten oder gar gekörnten, aber noch partiell basoplasmatischen Promyelocyten sind.

Die heute noch nicht gelöste Streitfrage zwischen unitarischer und dualistischer Anschauung ist nur, ob die primitive lymphoide Parenchymzelle des myeloiden Gewebes eine besondere artlich und morphologisch spezifizierte Zellform ist, oder bloß der große Lymphocyt des diffusen Lymphadenoidgewebes, bzw. eine aus letzterem hervorgehende bloße funktionelle Umwandlungsstufe dieses ist. Jedenfalls sind sich beide Zellformen, die großen Lymphocyten und Leukoblasten, und ihre mono-

cytären Altersstufen außerordentlich ähnlich (cf. Tafel, Reihe *c* mit Reihe *h*). Die Monocyten des Normalblutes erkannten wir als Altersformen der großen Lymphocyten des Lymphadenoid- (und Splenoid-) Gewebes. Die pathologischerweise im Blut auftretenden primitiven Leukoblasten des Myeloidgewebes bilden in ihren Altersstufen entsprechende pathologische Monocytoidzellen, Monocyten des pathologischen Blutes, deren Erscheinen im Blut dieses als pathologisch kennzeichnet und auf Knochenmarksreizung hinweist.

Es sind also die Lymphoidzellen des Normalblutes reife Zellen lymphadenoider Herkunft, die Leukocyten des Normalblutes reife Zellen des lymphoiden Myeloidgewebes; dagegen treten pathologischerweise im Blut auch artlich unreife Lymphoidzellen des präformierten oder neugebildeten Myeloidgewebes auf.

Wie die kleinen Lymphocyten durch Proliferation aus den großen Lymphocyten entstanden zu denken sind, so bilden hier auch die Leukoblasten durch fortgesetzte Proliferation kleine lymphocytiforme Zellen (pathologische Knochenmarkslymphocyten, Myelolymphocyten s. Tafel, Reihe *g*, cf. mit *a*), die sich zu echten kleinen Lymphocyten verhalten wie die großen myeloischen Leukoblasten (Myelomonocyten) zu den großen lymphatischen Monocyten. Es sind also die Mikroleukoblasten das myeloische Gegenstück zu lymphatischen Mikrolymphocyten. Der Mikroleukoblast differenziert sich durch Vermittlung des Mikropromyelocyt (Tafel, Reihe *i a*) zum Mikromyelocyt.

Die vollständige Entwicklung des polynucleären, echt gekörnten Leukocyten ist nach alledem prinzipiell die folgende*):

Leukoblast —|→ Promyelocyt —|→ Myelocyt
↓
polymorphkerniger Metamyelocyt
↓
polynucleärer Leukocyt

richtiger:

Leukoblast
╪
↓
Mikroleukoblast —|→ Mikropromyelocyt —|→ Mikromyelocyt
↓
polymorphkerniger Myelocyt
↓
polynucleärer Leukocyt

d) Wie auf der myeloischen Seite der Leukoblast zum Mikroleukoblasten proliferiert, so verhält sich auf der lymphatischen Seite der kleine Lymphocyt zum großen Lymphocyten, d. h. er entsteht aus diesem durch fortgesetzte Proliferation.

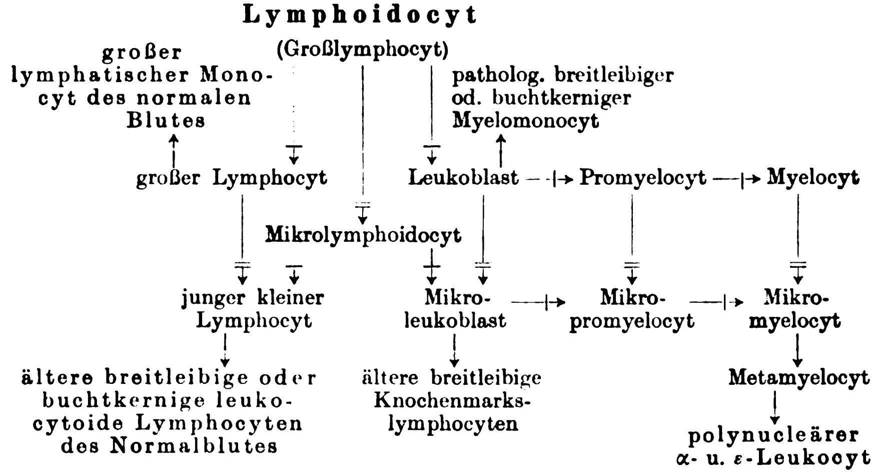
Es geht also nicht, wie die ältere unitarische Richtung (Grawitz, Plehn) annahm, der kleine Lymphocyt direkt in den Monocyten über und durch letzteren in den polynucleären Leukocyten.

*) —→ einfache ontogenetische Alterung,
—|→ artliche Differenzierung,
— → Proliferation.

e) Während großer Lymphocyt und Leukoblast die primitiven Parenchymzellen des lymphatischen bzw. myeloisch differenzierten Gewebes sind, steht zwischen oder vor ihnen, als quasi embryonale indifferente Keimzelle, noch der sogenannte Lymphoidocyt (Pappenheim) (früher Hämatogonie oder Großlymphocyt*) genannt), die bivalente lymphomyeloblastische Stammzelle in Personalunion sowohl des lymphatischen wie des myeloischen Gewebes.

Er findet sich aber nicht etwa nur embryonaliter, sondern in gleicher Gestalt wie in embryonalen Zeiten auch noch postembryonal ins postembryonale Leben mit hinübergenommen**) (Pappenheim). Normalerweise allerdings nur im Myeloidgewebe, während er im Lymphadenoidgewebe nur pathologischerweise vorkommt, besonders bei Entdifferenzierung und myeloischer Metaplasie dieses.

f) Hiernach stellt sich der Stammbaum der lymphatischen und myeloischen Gewebs- und Blutzellen nach Pappenheim schließlich folgendermaßen dar***):



(Die gesperrten Namen [also die äußersten Ausläufer des Schema] sind die Zellformen des Normalblutes.)

Wie man sieht besteht, also innerhalb der lymphoiden ungekörnten Zellen eine völlige Analogie zwischen dem linken lymphatischen und dem rechten myeloischen Ast des Schemas. Der große Lymphocyt entspricht dem Leukoblast, der Mikrolymphocyt dem Mikroleukoblast, die

*) Dieser Großlymphocyt (Lymphoidocyt) ist zu unterscheiden vom „großen Lymphocyt" (Makrolymphocyt). Letzterer ist die schon lymphatisch spezifizierte Stammzelle des Lymphadenoidgewebes, ebenso wie der Leukoblast die des Myeloidgewebes. Der Großlymphocyt ist dagegen die gemeinsame indifferente Stammzelle, nicht der große Lymphocyt.

**) cf. die Spermatogonien und Ureier.

***) —→ einfache ontogenetische Alterung,
—|→ artliche Differenzierung,
—||→ Proliferation.

Altersform des großen Lymphocyt, i. e. des Monocyt, der monocytoiden Altersform des Leukoblast.

g) Nach alledem besteht folgende genetische Einteilung der normalen farblosen Blutzellen des Normalblutes.

Leukocyten im weiteren Sinne.

A. Lymphatische Zellformen.	B. Knochenmarksleukocyten s. str.
1. große Monocyten,	3. Mastzellen?
2. kleine Lymphocyten.	4. polynucleäre Eosinophile,
	5. polynucleäre neutrophile Leukocyten.

IV. Technik der tinktoriellen Darstellung.

Wir stellen heutzutage färberisch die Blutzellen zu morphologisch-deskriptiven Zwecken im fixierten Trockenpräparat (das in der bekannten Weise auf Objektträgern [Hayem] oder Deckgläschen [Ehrlich] hergestellt wird) ausschließlich nur noch mittels des Romanowskyverfahrens dar. Dieses stellt den Gipfel und die Vollendung der differenzierenden Färbungsbestrebungen beim Blut vor und macht alle anderen Färbungen früherer Epochen (Hämatoxylin-Eosin, Triacid, Methylenblau + Eosin) überflüssig. Im Gegenteil, es zeigt sogar, wie die früheren Färbungen als bloße hypoptische Methoden, nicht fein genug differenzierten, nicht alles Darstellbare darstellten und daher bestehende genetische Beziehungen verwischten, und, indem sie nicht Zusammengehöriges als gleichartig erscheinen ließen, falsche genetische Zusammenhänge vortäuschten.

Das Romanowskyverfahren besteht bekanntlich in einem azurhaltigen Gemisch aus Methylenblau + Eosin, also aus drei Farbstoffen, dem basischen Methylenblau, dem sauren Eosin und dem aus Methylenblau sich durch Abspaltung bildenden amphoteren Methylenazur, einem im Prinzip basischen Farbstoff, aber mit gewissem saurem Einschlag, also quasi von amphoterem Charakter.

In dem Romanowskygemisch bestehen also nebeneinander zwei neutrale Farbstoffe (Pappenheim), das Methylenblaueosinat und das Methylenazureosinat.

Wir unterscheiden[19]) in der Histologie substantiv (direkt) und adjektiv (nur durch Vermittlung von Beizen) sich färbende Substrate. Die substantiv tingiblen Substrate zerfallen in basophile und oxyphile, ferner in allgemein neutrophile und in spezifisch neutro-azurophile Substrate.

In der Histologie ist nicht alles basophil oder oxyphil, was sich schlechthin überhaupt mit basischen oder sauren Farbstoffen färben läßt. Vielmehr sind fast alle, die meisten Substrate, bei singulärer Färbung mit nur einem Farbstoff, sowohl mit basischen wie mit sauren Farbstoffen färbbar. Das kommt daher, daß das Eiweißmolekül aus Amidokarbonsäuren besteht, d. h. saure (basophile) Carboxyl- und basische (oxyphile) Amidogruppen besitzt. Es ist also quasi amphophil.

Die wahre Chromophilie, d. h. das Überwiegen der Basophilie oder der Oxyphilie im Molekül, kann nur durch simultane Kombinationsfärbung mittels heterogener Neutralgemische aus basischen und sauren Farbstoffen in geeigneten Mischungsverhältnissen eruiert werden.

Wendet man solche an, so tritt elektive itio in partes im Farbgemisch ein; das prävalente basophile Substrat nimmt die Carbinolbase des basischen Farbstoffes auf, und die freie Farbsäure des sauren Farbstoffes geht an die basischen Amidogruppen des oxyphilen Substrats. In diesem Sinne sind im Blut basophil (richtiger amphobasophil) außer den Zellkernen die lymphoiden Cytoplasmen der lymphatischen Zellen und der unreifen Myeloidzellen. Oxyphil (amphooxyphil) sind unter anderem die Cytoplasmen der neutrophilen Leukocyten, Metamyelocyten und Myelocyten. Eigentlich sind jene amphobasophil, diese amphooxyphil.

Monobasophil und absolut oxyphob, d. h. absolut nur mit basischen Farbstoffen färbbar, sind allein die Mastkörnchen, monoxyphil und basophob allein die reifen eosinophilen Körnchen. Neutrophil sind nur die ε-Granulationen. Sie färben sich am besten mit sauerbasischen Farbgemischen aus Sulfofarbstoffen und Methylgrün, weniger gut mit Gemischen aus Sulfofarbsäuren und sonstigen Farbbasen, noch weniger gut mit solchen aus basischen Farbstoffen und Farbcarbonsäuren.

Spezifisch azurophil, d. h. neutrale Farbmoleküle nur aus Azureosinat aufnehmend und durch kein sonstiges Mittel färberisch darstellbar, sind außer der endoplasmatischen Granularsubstanz der Blutplättchen die sogenannten Azurgranulationen aller lymphatischen sowie der unreifen myeloischen lymphoiden Leukocyten.

(Die Zellkerne nehmen basische Farbstoffe und Azureosinate auf, sind also fakultativ azurophil und amphobasophil.)

In bezug speziell auf die Romanowskyfärbung verhalten sich also die sonst ampho-basophilen Zellkerne, d. h. ihr Chromatin, auch noch fakultativ azurophil, d. h. sie nehmen neben Methylenblau auch Azureosinat auf.

Bei dem panoptischen Romanowsky-Färbeverfahren erscheinen:

die amphobasophilen Substrate lichtblau (solche sind die Cytoplasmen der lymphatischen und die unreifen Cytoplasmen der unreifen myeloischen Zellen);

die monobasophilen Mastzellgranula dunkel ultramarinblau;

das amphooxyphile Plasma der neutrophilen Granulocyten kräftig rosa;

die monoxyphile Granulation kräftig ziegelrot;

die feine neutrophile Granulation bläulich-rosa bis violett;

die Azurgranulation leuchtend purpurrot;

die Zellkerne rötlich-violett.

Die zurzeit beste Modifikation des Romanowsky-Färbeverfahrens, die die feinsten morphologischen Zelldifferenzierungen vermittelt, ist die panoptische Universalfärbung nach Pappenheim, ein kombiniertes May-Giemsaverfahren[17]). Sie verbindet die differenzierenden Vorzüge der Romanowsky-Giemsafärbung ohne deren Nachteile mit den Schönheitsvorzügen der Mayfärbung. Man benötigt hierzu zweier Stammlösungen, die fertig käuflich erhältlich sind*): die May-Grünwaldlösung und das Giemsagemisch. Erstere ist ein alkoholisches, absolut neutrales Methylenblau-Eosingemisch, letzteres ein konzentriertes glycerinig-alkoholisches Romanowsky- (also azurhaltiges) Gemisch.

Beide sind daher ohne weiteres, so wie sie sind, färberisch nicht verwendbar, sondern bedürfen der Präparation.

---

*) Vertriebsstelle der mikroskopisch-bakteriologischen Laboratorien Dr. G. Grübler, Leipzig.

Für das May-Grünwaldgemisch gilt der Satz: pigmenta non tingunt nisi aquosa, und für das Giemsagemisch ist zu bedenken, daß konzentrierte glycerinige Gemische schädlich wirken. Beide Gemische treten also erst in Aktion, wenn sie in wässrige Gemische umgewandelt sind; das Maygemisch wirkt am besten in einer Lösung, die Farblösung und Aqua dest. ana partes enthält. Die beste derartige wässrige Giemsalösung enthält 15 Tropfen Farbstoff auf 10 ccm Aqua dest.

Der Modus progrediendi ist nun folgender: Man behandelt das Präparat in nativer genuiner, d. h. alkoholischer May-Grünwaldlösung 3 Minuten lang. Die Lösung wirkt hierbei nur fixierend. Alsdann fügt man Aqua dest. āā hinzu und läßt diese jetzt sich bildende wässrige Lösung 1 Minute einwirken. Jetzt tritt Färbung ein durch Dissoziation und Ionisation des neutralen Farbstoffes. Nach 1 Minute abgießen (abspülen ist nicht nötig), einlegen in lege artis bereitete (s. o.) wässrige (15 Tropfen auf 10 ccm Aqua) Giemsalösung 15 Minuten. Abwaschen. Trocknen (nicht über der Flamme!).

Bei dieser Färbung sind die Kerne violett. Es haben die Lymphocyten, Monocyten, die unreifen Leukoblasten und indifferenten Lymphoidocyten ein zart lichtblaues Plasma, oft mit leuchtend purpurroter (lymphatische Lymphoidzellen) (Tafel *a*—*c*) oder schwärzlich violettrote (myeloische Lymphoidzellen) Azurgranulation[12]) (Tafel *h*). Die Mastkörnung ist ultramarinblau, leicht metachromatisch*) (Tafel *d*). Die Eosinophilen haben ziegelrote Körnung (Tafel *e*), die Neutrophilen rosafarbenes Cytoplasma. Ihre Körnung ist hinsichtlich der Nuance ihrer Färbung oft schwer definierbar (Tafel *f*). Echt gekörnte speziell onyplasmatische Leukocyten, die nicht als Eosinophile oder Mastzellen anzusprechen sind, können nur neutrophile Zellen sein.

V. Chemismus und Funktion der Leukocyten.

1. Über den Chemismus der Leukocyten und ihrer Granula ist noch wenig bekannt. Über die mucoide Metachromasie der Mastzellenkörner s. oben. Gemäß ihrer Chromophilie müssen die monobasophilen Mastkörnchen nur saure Carboxylgruppen in ihrem Eiweißmolekül führen, die monoxyphile α-Granulation nur basische Amidogruppen. Die reifen amphooxyphilen β-Spezialgranulationen des Meerschweinchens, Kaninchens, der Vögel usw. haben den Bau von Polyamidocarbonsäuren mit Prävalenz der Amidogruppen, die unreifen amphobasophilen α-Granula sind als Amidocarbonsäure mit Prävalenz der Carboxylgruppen aufzufassen (Pappenheim[19]), die neutrophilen Granulationen als eine besondere Art von amphoxyphiler Granulation (Pappenheim[19,20]), S. 222—223). Die oft vertretene Auffassung, daß die α-Granula sich durch exogen phagocytierte Hämoglobinreste lymphoider Zellen bilden (Weiden-

*) Diese mucoide Metachromasie dürfte auf physikalische Bindung der Karbinolbase deuten[16]). — Metachromatische Farbstoffe sind: Methylviolett, Neutralviolett, Amethyst, Kresylrestviolett, Methylenviolett, Thionin, Toluidinblau, Brillantkresylblau, Azur, Nilblau, Safranin, Pyronin, Neutralrot.

reich), hat wenig Anhänger gefunden. Das Umgekehrte scheint richtiger, daß sie sich als ein äquivalentes Analogon des Hämoglobins, als eine hämoglobinoide Substanz progressiv durch einen plastischen Prozeß metabolisch in dazu geeigneten oder designierten unreifen Lymphoidzellen bilden (Pappenheim).

2. Wichtig ist ferner die Tatsache der vitalen Tingibilität der Leukocytengranulationen. Eine vitale Tingibilität ist bislang überhaupt nur bekannt mit gewissen basischen Farbstoffen*). Es zeigen dieses Phänomen nun sämtliche Leukocytengranulationen (Pappenheim), und zwar nicht nur die präformierten Granula der eigentlichen Leukocyten, sondern auch in den Lymphocyten und Monocyten treten bei diesem Verfahren Granula auf (Plasmosomen von Ferrata), die Ferrata mit den Azurgranula identifiziert, eine Ansicht, die aber noch keineswegs erwiesen ist. Es ist sehr möglich (Pappenheim), daß durch den Vorgang der vitalen Färbung hier erst färbbare Substanzen aus dem molekularen Zusammenhang des Plasma ausgefällt werden (ähnlich wie bei der vitalen Färbung der Erythrocyten).

Es ist zu beachten, daß alle diese Granulationen, trotz ihrer spezifisch differenten Färbbarkeit im fixierten Präparat, vital mit denselben basischen Farbstoffen färbbar sind, ein Beweis, daß es nicht das elektrochemisch geladene Eiweißmolekül ist, das sich färbt, sondern eine von ihm differente Substanz (Pappenheim).

Es ist der Vorgang der vitalen Granulationsfärbung wohl zu unterscheiden von der sogen. „postvitalen", fälschlich prämortalen Färbung der Leukocyten- und sonstigen Zellkerne in einem unfixierten Präparat (Pappenheim). Bei der oben erörterten isolierten Granulationsfärbung handelt es sich tatsächlich um vitale, nicht prämortale Färbung der lebenden Zelle. Die Zelle stirbt nicht durch den Vorgang der Körnchenfärbung ab, und der Zellkern bleibt zudem einstweilen noch lange ungefärbt. Erst die Färbung des Kerns zeigt den eingetretenen Zelltod an.

Nun aber ist lebendes Eiweiß chromophob, nicht für Farbstoffe permeabel und imbibibel. Also dürfte es sich bei der vitalen Granularsubstanz nicht um albuminöse Substanz handeln.

Unserer Ansicht nach handelt es sich um die Färbung leblosen Substanzmaterials in der Umgebung des Granulums, um Färbung von einer Art haptogener Lipoidhülle an der Peripherie des Granulums, kurz um Lipoidfärbung im Sinne Overtons (s. Pappenheim, Fol. haematolog. 9. 1910. S. 307).

Da hierbei keine Metachromasie bei Anwendung metachromatischer Farbstoffe eintritt, auch bei den Mastkörnchen nicht, liegen (wie nach L. Lorrain Smith anzunehmen ist) keine Neutralfette und Cholesterinester, sondern vermutlich freie Fettsäuren vor.

---

*) Hierzu geeignet sind: Methylenblau, Toluidinblau, Methylviolett, Neutralviolett, Brillantkresylblau, Nilblau, Pyronin, Neutralrot. Nicht geeignet sind: Methylgrün, Fuchsin, Safranin, Malachitgrün.

Man nimmt eine vitale Färbung am besten auf folgende, von Pappenheim herrührende*) Methode vor.

Man stellt eine konzentrierte alkoholische Lösung des betreffenden Farbstoffes (Toluidinblau, Brillantkresylblau, Nilblau, Neutralrot) her, bringt hiervon einen Tropfen auf einen gesäuberten und flambierten Objektträger, verstreicht ihn mit der schmalen Kante eines zweiten geschliffenen Objektträgers und läßt in der Wärme trocknen. Der Farbstoff ist alsdann in feinster Schicht auf dem Objektträger verteilt.

Alsdann gibt man einen Tropfen Blut herauf, deckt mit einem Deckgläschen zu und umrandet dieses mit Vaseline, Paraffin oder Wachs.

Auch die Nucleolen färben sich hierbei bei Lebzeiten der Zelle, sind also ebenfalls wohl überwiegend lipoid.

2. Neben der vitalen Färbbarkeit ist als wichtig zu erwähnen das Vorkommen von Fermenten in den Leukocyten.

a) So ist in den polynucleären Spezial-Leukocyten von Müller-Jochmann proteolytisches (tryptisches) Ferment mittels des bekannten Plattenversuches nachgewiesen worden, indessen, worauf Pappenheim hinwies, nur in den Spezialleukocyten mit neutrophilen Granulationen. Die Spezialzellen der Tiere mit nicht neutrophilen Granulationen haben dieses Ferment nicht**).

Dieses proteolytische Ferment fehlt konstant in den Lymphocyten und Monocyten des lymphatischen Gewebes, aber nicht in allen lymphoiden Zellen. Es findet sich vielmehr auch in den lymphoiden Vorstufen der neutrophilen Leukocyten und Myelocyten, i. e. den Leukoblasten. Anderseits haben nicht alle Granulocyten des neutrophilzelligen Menschen dieses Ferment. Es fehlt auch in Eosinphilen und Mastzellen.

Dieses proteolytische Ferment findet sich also in allen polynucleären, polymorphkernigen und mononucleären Neutrocyten und ihren lymphoiden, allenfalls azurgekörnten Vorstufen***), den Leukoblasten (sowie auch Lymphoidocyten), fehlt dagegen ferner nicht nur den Lymphocyten und den großen Monocyten (Jochmann-Müller), sondern auch den eosinophilen Leukocyten und Mastzellen (Wiens-Schlecht).

Zum Nachweis bringt man das betreffende Blut (oder den Eiter) auf eine in einer Petrischale ausgebreitete Platte von Löfflerserum und stellt in den Brutschrank. Bei Vorhandensein von Ferment bilden sich an den betreffenden Stellen tiefe Löcher.

b) In den Lymphocyten hat Bergel†) lipolytisches Ferment (Lipase) nachgewiesen durch Auftragen von Lymphdrüsensaft-Aufschwemmung auf eine Wachsplatte bei 37—40° C.

c) Erich Meyer und Brandenburg haben in den granulierten Leukocyten und auch ihren unreifen lymphoiden ungekörnten Vor-

---

*) Virchows Arch. 157. S. 54. Anmerkung.

**) Ihr Eiter ist auch hart, bröcklig und hat keine histolytisch-peptischen Eigenschaften.

***) Neuerdings sind Beobachtungen mitgeteilt (von Jochmann selbst), wo den Leukoblasten dieses Ferment ebenfalls fehlt, sie sich also nicht nur morphologisch, sondern auch funktionell äquivalent den Lymphocyten verhalten.

†) Münchner med. Wochenschr. 1909.

stufen (den Leukoblasten) Peroxydasen nachgewiesen mit Hilfe von Guajaktinktur (Guajacolsäure), Aloin, Phenolphthalin oder Fluorescin (Fleig) (bzw. Benzidin [Adler]) bei Anwesenheit von altem Terpentinöl bzw. H_2O_2. Solche Peroxydasen haben nicht nur die Spezialgranulationen, sondern auch die Eosinophilen. Sie fehlen aber in Lymphocyten und Normal-Monocyten. Neuerdings konnte Fischel*) diese Reaktionen auch zum mikroskopischen Nachweis der Peroxydasen verwerten.

d) Schließlich konnten Winkler**) und W. H. Schulze***) mit der Indophenolblau-Reaktion von Röhmann-Spitzer (Paraphenylendiamin + α-Naphthol in alkalischer Lösung) Oxydasen mikroskopisch in der Spezialgranulation, sowie deren ungranulierten lymphoiden unreifen Vorstufen†), ferner auch in der α-Granulation††) nachweisen. Unna†††) gelang derselbe Nachweis mit Rongalitweiß (Leukomethylenblau) in Spezialzellen, Eosinophilen und Mastzellen, also bei allen Granulocyten und ihren lymphoiden Vorstufen i. G. zu den Lymphocyten. Es tritt die Indophenolblaufärbung und Synthese bei den granulierten Zellen an denselben Stellen wie die (lipoide) Vitalfärbung ein, d. h. sie haftet am Granulum (vergl. hierzu Dietrich, Zentralbl. f. Path. 1908. S. 3).

e) Fassen wir also zusammen, so haben die ε-Körnchen und die Cytoplasmen ihrer unreifen lymphoiden Vorstufen des Myeloidgewebes Oxydase und proteolytisches Ferment, die Lymphocyten und Monocyten nur lipolytisches Ferment, die α-Körnchen Oxydase, aber kein proteolytisches Ferment. Oxydase- und Trypsingehalt geht also nicht stets parallel.

In Zellen mit lymphoidem Plasma lassen sich nach Vitalfärbung nicht selten (lipoide) Granulationen ausfällen oder darstellen*†). Bei den echten Granulocyten mit präformierter Granulation haftet die Vitalfärbung substantiell am präformierten Granulum. Die präformierten Granula sind die Träger gewisser (proteolytischer oder oxydierender) Fermente, aber auch die lymphoiden ungekörnten Plasmen unreifer Vorstufen der Granulocyten besitzen diese Fermente bereits.

---

*) Münchner med. Wochenschr. 1910. S. 1203.

**) Fol. haematol. 1907.

***) Münchner med. Wochenschr. 1909, und Zieglers Beitr. 45.

†) Neuerdings in gewissen Fällen auch bei Myelolymphoidzellen vermißt (Jochmann).

††) Arch. f. mikroskop. Anat. 78. 1911.

†††) Hier konnte speziell Kreibich (Wiener klin. Wochenschr. 1910) solche mittels Adrenalin feststellen (von Pappenheim zuerst als Oxydasenreaktion erkannt und gedeutet, s. Fol. haematol. 9. S. 390, sowie Fol. Serol. 6. S. 192).

*†) Ferrata will diese mit den Azurgranulation identifizieren. Letztere sind, auch im fixierten Präparat ebenfalls in Bezug auf sonstige Farbstoffe nicht darstellbar, nur speziell mit Azureosinat. Sie sind also von einer besonderen spezifischen Neutrophilie bzw., ähnlich wie Fett, physikalisch mit der Carbinolbase in starrer Lösung färbbar. Damit stimmt überein, daß wir sie als Zellsekrete auffassen. Von Hynek, St. Klein, Scott wird die myeloische Azurkörnung als unreife Neutrophilkörnung gedeutet; im basophilen Plasma ist ihre Verwechslung mit neutraler Körnung eigentlich schwer möglich, eher im partiell oxyphilen Plasma der Promyelocyten.

Wir haben also präformierte Granula färbbar im fixierten Präparat durch sonstige basische und saure (evt. neutrale) Farbstoffe, allenfalls auch noch durch Azur — das sind sozusagen sichtbare Träger von Fermenten —, doch sind diese sämtlich auch vital färbbar; zweitens, nur durch Vitalfärbung darstellbare Granulationen in lymphoiden, sonst ungekörnten Zellen. Ob letztere mit den Azurgranulationen der lymphoiden Zellen identisch sind, ist fraglich. Die nur vital färbbaren Granulationen sind wohl nur lipoider Natur und finden sich in Zellen mit lipolytischem Ferment. Die präformierten Granulationen, die Träger oxydierender und proteolytischer Fermente, sind eiweißhaltig, wodurch sie im fixierten Präparat färbbar sind, und haben eine lipoide Oberflächennarbe, durch welche sie auch vital färbbar sind.

3. Was die chemische Natur speziell der Mastkörnchen betrifft, so haben wir oben schon ihre mucoide Metachromasie gegenüber gewissen Farbstoffen (vielleicht auf alkalisierten Nucleoalbuminen beruhend) erwähnt.

Hinsichtlich der eosinophilen Granulation will Barker Eisen in ihnen nachgewiesen haben; auch sonst sind gewisse färberische und chemische Beziehungen zum Hämoglobin oft hervorgehoben worden.

Wichtiger scheint die Tatsache, daß Jul. Weiß[2]) an ihnen die Reichel-Mikoschsche Aldehydreaktion (Furfurolreaktion von Molisch-Udransky) positiv fand, und daß Petry*) sie trypsinresistent fand.

Bekannt ist, daß bei ihrem Untergang die Charcot-Leydenschen Kristalle auskristallisieren, die nach Th. Cohn**) als kristallographisch different von den Böttcherschen Sperminkristallen erklärt werden. Im übrigen sei daran erinnert, daß die in ihnen behauptete Schreinersche Sperminbase nicht als Äthylendiamin (Piperazin), sondern nach Ladenburg als Äthylenimin aufgefaßt werden muß.

4. Was die cytologische Bedeutung der Granulationen anbetrifft, so sah Ehrlich in ihnen den Ausdruck einer metabolischen Zellsekretion, Arnold mit Altmann in ihnen morphologische Elementarstrukturteile des Zelleibes.

Wir stehen auf dem Standpunkt, daß die grobe α- und feinere ε-Spezialgranulation, ebenso wie das Hb, Ausdruck einer höheren, strukturellen und gleichzeitig natürlich funktionellen progressiven Differenzierung der unreifen lymphoiden Vorstufen ist. Das Protoplasma arbeitet diese Granulation aus zum Teil mit Hilfe des Zellkerns (Weidenreich). Sie bilden sich zuerst in der Umgebung der Sphäre (Pappenheim[3]). Auch machen diese Granulationen eine eigene Reifung durch, insofern als z. B. die unreifen Granulationen eine prävalente basophile Quote im Eiweißmolekül führen (Ehrlich), die bei der Reifung als nicht funktionierender Schlackenballast abgestoßen und resorbiert wird, ähnlich wie das basophile Spongioplasma bei der Reifung der polychromatischen Erythrocyten (Pappenheim). Daher ist (Pappenheim) das unreife

---

*) Wiener klin. Wochenschr. 1908.

**) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 56. 1908; Zentralbl. f. Path. 1899.

α-Granulum nicht monoxyphil, sondern amphooxyphil, ja sogar amphobasophil.

Auch das unreife neutrophile Granulum ist neutrophil (amphooxyphil) mit präpondierender basophiler Quote. Ob diese unreife neutrophile Granulation identisch ist mit der myeloischen Azurkörnung, ist zweifelhaft.

Die echten (das sind α- und ε- i. G. zu Mast- und Azur-) Granulationen entstehen wie das Hb aus dem Paraplasma der Zelle, und zwar zuerst in der Umgebung der Astrosphäre (Pappenheim[8]).

Die Entstehung und Bildung der γ-Mastkörnchen ist noch nicht geklärt. Wir nehmen an, daß sie aus einer mucoiden regressiven Degeneration des Spongioplasma lymphoider Zellen, speziell der Lymphoidocyten und Leukoblasten sich bilden; Weidenreich meint, daß eine basophile karyogene Komponente (Chromatin? Basiparaemulsion?) mit in die Granulumsubstanz eintritt.

Wir nehmen ferner an (Pappenheim), daß die ε-Granula direkt umgewandeltes Paraplasma sind, dagegen die α-Granula ein spezifisches Produkt des Paraplasma, vergleichbar dem Hämoglobin. Wie die dazu determinierte Lymphoidzelle bei entsprechender plastischer Reizung diffus in ihrem Paraplasma Hämoglobin bildet, so die eosinoplastische lymphoide Vorstufe zirkumskripte α-Granula. Wie das Hämoglobin ozonophorer Träger der internen Atmung und Oxydation ist, so sind auch die α-Granula höchstwahrscheinlich oxydierende Katalysatoren.

Wir kommen also zu dem Resultat, daß die neutrophilen ε-Granula der morphologische Ausdruck eines proteolytischen usw. Ferments sind, bestimmt, bei der Funktion der Zelle verbraucht zu werden, während die α-Granula nur die Träger gewisser besonders oxydierender fermentativer Prozesse sind. Sie persistieren in der Zelle als wirkliche Strukturbestandteile derselben. Die Spezialzellen sind also einzellige Elementardrüsen mit echter Sekretion.

Demgegenüber dürften die echten mucoiden γ-Mastkörnchen (im Gegensatz zu den unreifen eosinophilen i. e. basophilen Pseudomastkörnchen) aus leblosem Ballast bestehen und Zeichen von Plasmadegeneration sein. Diese Granulation ist sehr wasserunecht und wird oft abgeworfen.

Die Azurkörnchen der lymphatischen und unreifen myeloischen Elemente schließlich (zu denen auch die sogenannten Kurloffkörper beim Meerschweinchen gehören) sind fraglos als sekretgefüllte Körnchen des Produkts einer internen Zellsekretion anzusehen und entstehen wohl durch karyogene Chromidialversprengung ins Cytoplasma hinein (Pappenheim[12, 14]). Sie sind nicht, wie obige echte Granulationen, die Träger, sondern der Folgeausdruck einer Zellfunktion. Sie sind im Gegensatz zu den echten Granulationen in der betreffenden Zelle nur temporär vorhanden, vermutlich nur bei funktioneller Aktivität.

5. Alle bisher bekannten Leukocytenformationen sind amöboid (Amöbocyten); speziell gilt das von den Leukocyten des Normalblutes. Das lebhafteste Lokomotionsvermögen haben hier die Granulocyten, und von diesen wieder die Neutrophilen, die geringste und trägste Lokomo-

bilität zeigen die Lymphocyten. Jedenfalls sind die mononucleären Elemente im Prinzip ebenso lokomobil wie die polynucleären. Bei den unreifen mononucleären Vorstufen ist die Lokomobilität indes relativ geringer als bei den reifen und polynucleären Formen. Die Lokomobilität beruht nach L. Loeb auf einer partiellen lipolytischen Verdauung und Verseifung der besonderen Oberflächenmembran mit nachfolgender Restitution. Sie ist lähmbar durch Narcotica.

6. Alle Leukocyten des Normalbluts erscheinen elektiv chemotaktisch irritabel, mit Ausnahme der Mastleukocyten *) (Fahr, Virchows Arch. 179). Es bestehen für die verschiedenen Leukocyten spezifisch differente Leukotaktica. Negativ chemotaktisch und abstoßend wirken Chinin, Milchsäure und die bakteriellen Aggressine.

7. Ein phagocytäres Vermögen ist festgestellt in erster Linie bei den granulierten Zellen, besonders den neutrophilen Spezialzellen, namentlich ihren reifen polynucleären Blutformen, aber in geringerem Maße auch bei ihren unreifen Vorstufen im Gewebe. Neuerdings konnten Nattan-Larrier et Parvu**) auch bei Eosinophilen Phagocytose feststellen. Ferner kommen besonders die großen Monocyten***) als Phagocyten in Betracht, während bei kleinen Lymphocyten nichts davon beobachtet ist.

Man bezeichnet die großen Monocyten wegen ihres phagocytären Vermögens als Makrophagen, die granulierten, namentlich neutrophil granulierten Leukocyten als Mikrophagen.

Es besteht aber eine spezifische Differenz hinsichtlich der Phagocytose dieser Zellen. Es sind die mononucleären Makrophagen ausschließlich Cytophagen. Sie fressen körpereigne degenerierte oder tote Erythrocyten (Erythrophagen) und polynucleäre Leukocyten (Leukophagen), sowie Spermatozoen: ferner körperfremde einzellige tierische Parasiten (Protozoophagen, wie Leishman-Donovan-Parasiten usw. (aber nicht Malariaparasiten), ferner Pigment bei Malaria. Demgegenüber sind die polynucleären Mikrophagen besonders Bakteriophagen, wie sich besonders schön in Exsudaten bei Gonokokken, Meningokokken und Opsoninversuchen zeigt †).

8. Metschnikoff erklärt die monocytären Makrophagen als Produzenten der Makrocytase, die neutrophilen Mikrophagen als Produzenten der Mikrocytase.

Welchen Antikörpern der Immunitätslehre diese Stoffe entsprechen, ist noch nicht hinreichend eindeutig festgestellt. Vielleicht ist die Makrocytase identisch mit dem proteolytischen Ferment. Ebenso sind die

*) Diese sind zu unterscheiden von den polyblastischen Mastzellen des Bindegewebes. Letztere sind positiv chemotaktisch gegenüber verschiedenen Reizen und finden sich hier besonders zahlreich bei Urticaria pigmentosa und in der Umgebung maligner Geschwülste.

**) Arch. des malad. du coeur 1909. Tafel II.

***) Anscheinend sowohl die lymphocytären wie die leukoblastischen.

†) Hier ist zur Differentialfärbung sehr zu empfehlen das Pappenheimsche Verfahren mit Methylgrün und Pyronin: Zellkerne grün, Bakterien rot. (Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 27.)

Meinungen darüber geteilt, ob die Zellen lebende Bakterien aufnehmen und durch Verdauung vernichten und unschädlich machen oder nur die Leichengräber von toten sind. Feststeht, daß sie auf alle Fälle nur durch Opsonine oder Bakteriotropine präparierte und sensibilisierte Bakterien aufnehmen, die aber durch diese Vorbehandlung nicht lebensschwächer und im Wachstum gehemmt, wenn schon in der Virulenz herabgesetzt werden, daß sie jedenfalls hochvirulente Bacillen verschmähen und nicht aufnehmen. Die sogenannten Stimuline sollen direkt zur Phagocytose anregen, die bakteriellen Antiphagine die Phagocytose hindern.

Auf alle Fälle sind die Leukocyten, wie sie durch gewisse Antikörper (Stimuline, Opsonine, Bakteriotropine, Antiphagine) gereizt und beeinflußt werden, auch Produzenten von solchen Antikörpern. Hier kann ein Circulus bestehen, indem gewisse Antikörper (Stimuline, Bakteriotropine) die Leukocyten reizen, sich im Interesse des Körpers schützend (durch Phagocytose) zu betätigen oder indem sie selbst derartige Antikörper (besonders amboceptorförmige Bakteriolysine) bilden und absondern.

9. Die verschiedenen, verschieden differenzierten reifen Leukocyten dienen somit durch ihre proteolytischen und oxydierenden Fermente und schutzstofflichen Sekrete, die sie teils vital absondern oder die durch ihren cytolytischen Zerfall frei werden, der reaktiven Abwehr gegen gewisse, besonders direkt parenteral in das Innere des Körpers eingedrungene Schädlichkeiten belebter (Virus) und unbelebter Art. Erstere sollen vernichtet und eliminiert, letztere abgebaut und eventuell assimiliert werden. Die artlich ausdifferenzierten Jugendformen der Blutzellen (also die reifen einkernigen Gewebszellen) teilen die spezifischen Funktionen ihrer blutfähigen Altersformen, wennschon sie sie (ebenso wie die amöboide Lokomobilität) in etwas geringerem Maß besitzen und träger ausüben*). Sie folgen aber prinzipiell den gleichen chemotaktischen Gesetzen wie die funktionsreifen ergastischen Blutzellen und treten im Verlauf der spezifischen Leukocytosen (bei deren regenerativer Phase) als regenerativer Ersatz, Nachschub und Aushilfe der reifen Funktionszellen im Blut auf (Linksverschiebung des Blutbildes nach Arneth). Da sie in erster Linie aber als generative Bildungszellen noch der Bildung von älteren reifen Blutzellen dienen und daher funktionell minderwertig sind (während die reifen Blutzellen sich generativ überhaupt nicht, sondern nur funktionell betätigen), ist solche Linksverschiebung des Blutbildes in mancher Hinsicht nicht gleichgültig für den Organismus. Noch mehr gilt das von den artlich undifferenzierten und indifferenten Vorstufen (z. B. pathologischen Myelomonocyten), von denen spezifische Funktionen (außer der Cytophagie) im Sinne elektiver Leukocytosen (z. B. Leukoblastosen) überhaupt nicht bekannt sind und die in erster Linie nur generativen Zwecken dienen (vgl. Myeloleukämie).

*) cf. Busse, Münchner med. Wochenschr. 1910.

Die augenblickliche noch nicht ganz geklärte Vorstellung hinsichtlich dieses Punktes geht also einstweilen dahin, daß lymphocytäre und myeloische Monocyten als Cytophagen fungieren. Obwohl die myeloischen (leukoblastischen) Monocyten genetische Vorstufen der (polynucleären) Granulaleukocyten sind, haben sie einesteils andere phagocytäre Funktion als letztere Bakteriophagen, anderenteils sind sie imstande, letztere selbst zu phagocytieren.

10. Es zeigt sich nun, daß die polynucleären Leukocyten proteolytisches Ferment haben, körperfremdes Eiweiß assimilieren (Verdauungsleukocytose) und als Mikrophagen (Bakteriophagen) avirulenter bakteriotropinisierter Bacillen anzusehen sind.

Die Monocyten sind Protozoophagen, die Lymphocyten haben lipolytisches Steapsin und spielen bei der Fettverdauung eine Rolle.

11. Mit den Beobachtungen der bakteriellen Immunitätsforschung harmonieren aufs beste die Beobachtungen der Klinik und allgemeinen Pathologie.

Was die spezifischen Funktionen der Zellen betrifft, so ist hiernach zu sagen:

a) Die normalerweise 75 Proz. betragenden neutrophilen Leukocyten treten im Blut vermehrt auf bei der Eiweißverdauung, ferner bei den meisten fieberhaften bakteriellen Infektionen, wenn im Blut anlockende chemotaktische (neutrotaktische) Reize oder Noxen in Gestalt von Bakterieneiweiß zirkulieren. Nur wenige Bakterienarten wirken negativ neutrotaktisch (Neutropenie bei Typhus, Masern). Bei der Neutrocytose besteht in diesem Falle eine indirekte funktionelle Reizung des Knochenmarkapparates.

Dieselben Zellen emigrieren ins Gewebe und bilden eitriges Exsudat, wenn daselbst sich entsprechende pyogene Neutrotaktica in Gestalt von Bakterionucleoproteid, Crotonöl, Terpentinöl, Rizinolsäure usw. finden, die auf die in den Gefäßen präformierten vorbei passierenden Leukocyten leukotaktisch wirken. Allgemeine Vermehrung der Zellen im Blut braucht in letzterem Falle a priori dabei nicht stattzufinden.

Außer bei der Anlockung durch körperfremdes Nucleoproteid, Eiweiß und besonders Nucleinsäure sollen die Neutrophilen nach Falta auch noch vermehrt im Blut auftreten bei Wirkung von Sympathicotonicis (Adrenalin).

b) Die Lymphocyten, normalerweise zu 22 Proz. im Blut, treten im Blut vermehrt auf bei der Fett- und Kohlehydratverdauung, sowie bei direkter und indirekter funktioneller Reizung des lymphatischen Apparats, wie sie besonders bei Lues und abgeschwächter Tuberkulose (Lymphatismus, Skrofulose), sowie bei Morbus Basedow statthat. Wie die neutrophilen Leukocyten nach ihrer Emigration den Absceß der akuten Entzündung um die pyogenen Kokken bilden, so die emigrierten und lokal neugebildeten Lymphocyten den entzündlichen Lymphocytenwall bei der chronisch granulierenden Entzündung. Derartige lokale extravasale Lymphocytome bilden sich indes nur bei besonderen spezifisch lymphotaktisch wirksamen Erregern chronischer Granulomatosen (Tuberkulose, Lepra, Lues, Aktinomykose), die meist alle das gemein-

sam haben, daß sie eine lipoide wachsartige Hülle, ein toxisches Lipoid, besitzen (Bergel).

Werden also die Neutrophilen durch das toxische Nucleoproteid angelockt und zur Eiweißproteolyse angeregt, so werden die Lymphocyten angelockt durch das Lipoid und angereizt zur Lipolyse.

c) Die (lymphatischen) Monocyten treten vermehrt im Blut auf bei gewissen parasitären Erkrankungen protozoischer Natur (Malaria, Kalaazar, Morbus Banti), die oft mit Milztumoren einhergehen, weshalb man die lymphatischen normalen Monocyten u. a. auch aus der Milz ableitete und als Splenocyten bezeichnete.

Die leukoblastischen Monocyten treten als unreife Vorstufen bei neutrophilen Reizungsleukocytosen und toxisch-metaplastischen Leukocytosen (myeloische Metaplasie) im pathologischen Blut auf.

d) Von den Mastleukocyten sind weder spezifische Chemotaktica noch unter natürlichen oder experimentellen Bedingungen auftretende elektive Leukocytosen bekannt. Die einschlägigen zufälligen Beobachtungen von Schmauch*), Levaditi**) und Pröscher***) haben eine gesetzmäßige Regel nicht erkennen lassen. Auch hier spricht alles dafür, daß es sich bei den Blutmastzellen (im Gegensatz zu den histiogenen Gewebsmastzellen†) teils bloß um abgeartete Lymphocytenformen, teils um unreifkörnige α-Granulocyten handelt.

e) Die Eosinophilen finden sich vermehrt erstens bei gewissen Formen der Helminthiasis (besonders Trichinosis, Distomum, Echinococcus, Eustrongylus), und zwar teils im Blut, teils emigriert oder neugebildet in der Umgebung der im Gewebe lokalisierten Würmer; ferner (Falta) im Blut und in Geweben bei bestehendem Vagotropismus (Bronchialasthma, Colica mucosa) und exsudativer Diathese††), (Pilokarpin, Sekretin usw.).

Eosinophilie und Lymphocytose, die oft vereint miteinander vorkommen, sind beide Antagonisten der Neutrophilen. Das gilt sowohl für die eitererregenden Bakterien und die Chemotoxis durch Nucleinsäure, wie für den Antagonismus zwischen Sympathicotonus und Vagotonus, zu welch letzterem auch die thyreogene Lymphocytose bei Thymus persistens und Morbus Basedow Beziehung hat.

12. In welcher Weise die Leukocyten bei den neurogenen Leukocytosen hier auf den spezifischen Nervenreiz reagieren und welche Rolle speziell die Eosinophilen bei den vagotropischen Eosinophilien spielen, ist noch nicht bekannt. Per analogiam mit den andern Leukocytosen möchte man a priori annehmen, daß auch sie der reaktiven Abwehr und Unschädlichmachung der betreffenden neurotropen Noxe dienen. Für die

---

*) Schmauch, Virchows Arch. **156.** S. 231. Anmerkung.

**) Levaditi, Contribution à l'étude des Mastzellen. Paris 1902.

***) Pröscher, Fol. haematol. **7.** S. 107.

†) Gewebsmastzellen finden sich lokal vermehrt u. a. besonders bei Urticaria pigmentosa, während daselbst im Blut keine Mastleukocyten auftreten (Pappenheim).

††) Hier ist die Eosinophilie oft mit Lymphocytose verbunden.

helminthischen Eosinophilen durch Wurmgifte könnte dieses auch anzunehmen sein. Für die neurogenen Leukocytosen (unter natürlichen Bedingungen vermittelt oder ausgelöst durch interne Sekretion) muß indes eine andere Erklärung gefunden werden; denn daß Adrenalin ähnlich chemotaktisch wirkt wie Nucleoproteid, ist nicht anzunehmen, desgleichen nicht, daß Pilokarpin eosinotaktisch und lymphotaktisch wirkt und durch angelockte Eosinophile zerstört wird.

Wahrscheinlicher ist, daß die Zellvermehrung durch Pilokarpin (Eosinophilie, Lymphocytose) und hormonistische Stimuline wie Adrenalin (Neutrophilie) ihr Analogon hat in den Lymphocytosen bei direkter Lymphdrüsenreizung bei Lymphatismus, und daß es sich hier um eine Art passiver Ausstoßung und mechanischer Mobilisierung dieser Zellen infolge direkter vasomotorischer Reizwirkung auf die zellbildenden Gewebe handelt.

Es wäre also eine aktive direkte cytotaktische Eosinophilie durch Wurmgifte, und zweitens die durch Vagotropismus vermittelte passive, bzw. bloß concomittierende α-Leukcytose zu unterscheiden. Die erstere dient der Reaktion, die zweite ist bloßes akzessorisches Begleitsymptom ohne Teleologie.

Ebenso dient die Neutrophilie bei neutrotaktischem Nucleoproteid reaktiven Zwecken, während sie bei Sympathicotropismus (Adrenalin) bloße eine begleitende Folge ohne bisher ersichtlichen direkten teleologischen Zweck vorstellt.

Oft kann beides zugleich, direkte und indirekte chemotaktische Reizung des leukoblastischen Gewebes bestehen, z. B. wenn die im Blut zirkulierende Noxe nicht nur funktionell chemotaktisch anlockend auf die im Blut zirkulierenden und im blutbildenden Gewebe präformierten reifen Zellen wirkt, sondern wenn sie im hämatopoetischen Gewebe abfiltriert und retiniert wird. Hier wirkt sie dann toxisch metaplastisch, vermehrte Zellbildung und sekundäre Zellabfuhr auslösend.

13. Man kann nun wohl annehmen, daß auch der normale Aufenthalt und Prozentsatz der einzelnen Leukocytenarten in der normalen Leukocytenformel des Normalblutes durch entsprechende physiologische Reize unterhalten wird.

Daß also z. B. reife Neutrophile durch zirkulierende intermediäre Abbauprodukte des normalen Eiweißstoffwechsels, Lymphocyten durch die Ernährungs- oder intermediären Stoffwechsellipoide ins Blut gebracht und daselbst gehalten werden, um als jederzeit gewärtige erste Vorwacht zu Reaktionszwecken disponibel zu sein gegenüber etwaigen pathologischen Eindringlingen in die Blutbahn oder das Gewebe außerhalb der Blutbahn.

Vielleicht daß auch die normale interne Sekretion der Sympathicotonica (Adrenalin) und die lipolytisches Steapsin mobililisierenden Hormone bei der Regulation der normalen Neutrophilie wie des normalen Lymphocyten- und Eosinophilengehaltes des Blutes mit eine Rolle spielen. Verstärkung der physiologischen Reize hat ebenso wie Hinzutritt entsprechender pathologischer Reize (Bakterieneiweiß im Blut, parenterale Eiweißzufuhr) Vermehrung der entsprechenden Zellen im Blut zur Folge.

14. Den Mechanismus des pathologisch notwendigen Infunktionstretens dieser Zellen hat man sich dabei so vorzustellen, daß z. B. bei der Neutrophilie körperfremde albuminoide Noxen im Blut zuerst die präformierten neutrophilen 75 Proz. der ca. 5—10000 normalen Leukocyten pro 1 cmm Blutes chemotaktisch in Anspruch nehmen, welche dabei proteolytisch als Mikrophagen und Antikörperbildner sich betätigen, dabei abgenutzt werden und cytolytisch untergehen.

Gleichzeitig wirkt die Noxe vom Blut aus aber auch als gleicher, funktioneller Reiz auf die geweblichen Bildungsstellen und deren entsprechend reife blutfähige Zellreserve und lockt den ganzen reifen Zellvorrat von den betreffenden reizempfänglichen Zellen aus dem Gewebe nach Bedarf heraus. Es entsteht jetzt das Phänomen der symptomatischen Leukocytose. Es tritt eine Zellvermehrung im Blut gegenüber der Norm auf. Vorläufig aber besteht nur erst funktionelle Gewebsreizung, d. h. vermehrte Zellmobilisierung und Ausfuhr. Im weiteren sekundären Verlauf ändert sich das. Ist der funktionelle Zellbedarf über die Norm stark, so muß auch die Zellbildung über die Norm gesteigert werden.

Das Knochenmark oder sonstige hämatopoetische Gewebe muß jetzt durch vermehrte Bildung für Ersatz sorgen: es tritt plastisch-regenerative Zellreizung mit vermehrter Neubildung ein; im Anfang liefert es dabei nur oder richtiger auch noch reife Zellen. Dauert aber der chemotaktische Reiz und funktionelle Zellbedarf an und tritt ein Mißverhältnis zwischen funktionellem Zellanspruch und Neubildungskraft des Gewebes ein, so treten nun schon jugendliche unreife, d. h. funktionell minderwertige Zellen zum Dienst ins Blut über. Zweite regenerative Phase der spezifischen Leukocytose (Linksverschiebung nach Arneth). Die Zellen werden schon funktionell in Anspruch genommen, bevor sie recht ausgereift sind. Zu der bloßen quantitativen Zellvermehrung im Blut tritt also auch eine qualitative Blutveränderung.

15. Ebenso ist es bei der Eiterung.

Befindet sich die pyogene Noxe extravasal lokal abgelagert, so wirkt sie anfangs chemotaktisch nur auf die im Blutstrom passierenden normalen 75 Proz. der neutrophilen Leukocyten. Der präformierte Vorrat dieser Zellen wird so allmählich aus dem Gesamtblut bei der Passage an den locus irritationis projiziert und emigriert hier. Ist der chemotaktische Reiz abnorm stark und diffundiert gar die reizende Noxe auch noch ins Blut, so muß das Knochenmark reifen und unreifen Zellersatz liefern. Es folgt die reife und schließlich die regenerative unreife Zellreserve des Knochenmarks. Die lokale Eiterung ist also weiter nichts als eine über die Gefäßwand hinausgehende Leukocytose. Oder die allgemeine Leukocytose geht vom Knochenmark aus sagittal in den Blutstrom, die Eiterung vom Blutstrom weiter transversal durch die Gefäßwand. Natürlich sind auch Kombinationen genereller spezifischer Blutleukocytose und lokaler Eiterung denkbar und vorkommend (Pyämie und Septicopyämie).

Solange aber die Noxe nicht in den Blutstrom selbst hinein diffundiert, besteht neben einer Eiterung notwendig keine wesentliche generelle

chemotaktische Leukocytose, sondern nur eine regionäre Zellvermehrung im Blut durch Ansammlung der Zahl der normalen Blutzellen am locus irritationis.

16. Wir haben also bei der Lehre von der spezifischen Leukocytose zu unterscheiden:

1. die generelle Blutleukocytose,
   a) die passive Leukocytose durch physiologische (auch Hormone) oder pathologische (plastisch-metaplastische Noxen) direkte Reizung der cytoblastischen hämatopoetischen Gewebe und Nervenreiz.
   b) die aktive Leukocytose physiologisch durch intravasal zirkulierende Abbauprodukte des Stoffwechsels oder pathologisch durch körperfremde Noxen im Blut, die indirekt und lediglich funktionell das hämatopoetische Gewebe affizieren, indem sie chemotaktisch die reifen Blutzellen funktionell in Anspruch nehmen. Funktionelle Wirkung vom Blut aus indirekt auf die Gewebe. Hier ist noch eine zweite sekundäre regenerative Reizwirkung des hämatopoetischen Gewebes und Phase der Leukocytose mit Übertritt und Reizung unreifer Zellen zu unterscheiden.
2. die lokale chemotaktische Zellemigration mit bloßer regionärer Leukocytose. Der normale Leukocytengehalt des Blutes wird allmählich chemotaktisch durch extravasal befindliche Reize herausgelockt. Es findet seitens des hämatopoetischen Gewebes bloße regenerative Reizung statt.
3. Kombinationen lokaler und generalisierter Chemotactica (1b und 2). Die Noxe wirkt extravasal und intravasal chemotaktisch.
4. Kombinationen hämatischer Chemotaxis mit direkter toxischer Gewebsmetaplasie und folgender passiver Abstoßungsleukocytose (1a und 1b).
5. Kombinationen von 1a, 1b und 2.

17. Es sei vergönnt, die hier angedeuteten komplizierten klinischen Verhältnisse noch etwas näher zu analysieren:

I.

a) Bei der aktiven Leukocytose findet, außer vermehrter funktioneller Inanspruchnahme und Zellverbrauch der im Blut präformierten reifen ergastischen Zellformen einer betreffenden chemotaktisch irritierten Zellart, auch noch chemotaktisch vermehrte Anlockung der reifen blutfähigen Zellreserven derselben Zellart aus dem Knochenmark ins Blut statt, sowie bei relativ zur Zell-Ergänzungskraft des Gewebes zu starkem funktionellen Bedarf, also bei überanstrengter Regeneration, eine chemotaktische Anlockung, Übertritt und funktionelle Inanspruchnahme auch der vermehrt neugebildeten unreifen germinativen Bildungszellen der betreffenden Zellart seitens der im Blut kursierenden und vom Blut aus wirkenden Noxe statt, und zwar aus dem Gewebe sagittal hinein in den Blutstrom zur reaktiven Beseitigung dieses Irritaments.

Bei dieser Art der Leukocytose, der aktiv-reaktiven chemotaktisch funktionellen Form, besteht u. U. also außer der eigentlich funktionellen Reizung der Blutzellen und des blutzellbildenden Gewebes noch akzidentell eine sekundäre regenerative Reizung des Gewebes, und das Auftreten der Jugendformen im Blut ist, bei Feststellung der reinen Form von hämatischer Chemotaxis, durch eine außerdem noch statthabende regenerative Reizung des Gewebes zu erklären. Es findet also vom Blut aus auf das Gewebe ein funktioneller und ein regenerativer Reiz statt, auf die ins Blut übergetretenen reifen und unreifen Blutzellen aber nur ein funktioneller Reiz.

Die irritierende Noxe selbst sitzt hierbei im Blut; hier ist die prima sedes der Krankheit. Die funktionell-leukocytotische und späterhin regenerative Gewebsreizung und ihre symptomatische Projektion und Reflex am Blut in Form der Leukocytose ist dabei sekundär resp. tertiär.

Also primär vermehrte funktionelle Inanspruchnahme der im Blut und weiterhin im Gewebe präformierten Blutzellen, sekundär vermehrter geweblicher Zellersatz mit tertiär vermehrtem Übertritt reifer und späterhin unreifer neugebildeter Blutzellen. Die pathogenetische Beziehung ist also: Noxe im Blut, Reizung der Blutzellen, Reizung der reifen und später unreifen Gewebsreserven.

b) Ihr gegenüber stehen die passiven Abstoßungsleukocytosen seitens des primär plastisch gereizten, entzündlich hypertrophischen oder metaplasierten Gewebes. Hier greift der Reiz primär am Gewebe an, die Blutleukocytose ist die sekundäre Folge. War dort das primum movens im Blut, so ist hier die prima sedes das Gewebe.

Wir können drei hierher gehörige Formen unterscheiden, zwei wahre (nicht auf Hyperplasie des Gewebes beruhende) Leukocytosen und eine durch Gewebshyperplasie (Gewebsleukämie) bedingte leukämische Leukocytose (Blutleukämie).

Die ersten zwei wahren Leukocytosen sind: die einfache blande Reizungsleukocytose und die metaplastische Leukocytose, je nachdem eine bloße blande mehr mechanische Reizung des Gewebes (z. B. bei sekundären Myelomen) oder eine toxische Metaplasie, eine zur Metaplasie führende toxische Reizung des Gewebes besteht.

In allen diesen Formen passiver Leukocytose kommt es sogleich primär zum Übertritt unreifer Vorstufen (Myelocyten und Leukoblasten) ins Blut. Bei der aktiven Leukocytose war das erst sekundär in der regenerativen Phase der Fall.

c) Da die primär im Blut zirkulierende und von hier aus chemotaktisch zur Reaktion anreizende Noxe vielfach im blutbildenden Gewebe abfiltriert und retiniert wird und dann hier direkt toxisch-metaplastisch wirkt, so kommt es oft zur Kombination chemotaktischer und metaplastischer Leukocytose. Die Noxe wirkt vom Blut aus indirekt nur funktionell chemotaktisch, und direkt (toxisch entzündlich [hypertrophisch, metaplastisch]) aufs Gewebe. Eine Analyse und kritische Deutung des Blutbildes ist dann schwieriger.

II.

a) Bei der entzündlichen Zell-Exudation ins Gewebe oder in Körperhöhlen, speziell bei der Eiterung, besteht ein vermehrter emigratorischer Zellaustritt der im Blut präformierten reifen Zellen aus dem Blut transversal durch die Gefäßwände ins Gewebe. Dabei brauchen die Zellen im Blut selbst noch nicht vermehrt zu sein. Es besteht also nur eine lokale regionäre Leukocytose. Die allgemeine Leukocytose ist bei einer lokalen Eiterung ohne weiteres keine obligatorische.

Ist der pyogene chemotaktische extravasale Reiz abnorm stark, dauernd oder sich erneuernd, so kann es schließlich sekundär zum Ersatz des entvölkerten Blutes seitens des zellbildenden Gewebes durch vermehrte Zellneubildung und Ausfuhr kommen. Hier besteht aber nur blande regenerative Reizung des Gewebes, nur der cytolytische Zellverbrauch das Vacuum im Blut, wirkt von hier aus regenerativ auf das Knochenmark. Es besteht keine direkte toxisch-chemotaktische Fernwirkung der extravasalen Noxe auf das Knochenmark, sondern diese wirkt nur mittelbar durch den vermehrten Zellbedarf und Zellverbrauch. Immerhin können auch u. U. hier unreife Zellen ins Blut und von da ins Gewebe übertreten. In erster Linie treten in solchen Fällen dann aber aus dem Perivasculärbindegewebe lokal neugebildete Blut- und Funktionszellen im Entzündungsprodukt auf.

b) Es gibt Kombinationen von I und II, wenn die toxische oder belebte Noxe sowohl intravasal wie extravasal wirksam ist, so daß sie zuerst in der Zirkulation generalisiert, dann aus den Gefäßen in die perivasculären Gewebe übertritt, oder, zuerst lokal perivasculär vorhanden, als dann in die Gefäße diffundiert und so generalisiert (z. B. Septicopyämie).

Bei der hierbei statthabenden intravasalen Propagation und Generalisierung der Noxe kann es naturgemäß dann zur generellen Leucocytose und zwar sowohl zur einfach chemotaktischen wie zur metaplastischen Leukocytose kommen. Beide Arten der Leukocytose sind außerdem dann mit lokaler Eiterung verbunden und umgekehrt. Es besteht Eiterung mit Leukocytose.

Jedenfalls besteht hier vermehrte Zellbildung und Zellübertritt aus dem Blutbildungsgewebe ins Blut und der im Blut vermehrten Zellen aus dem Blut heraus ins Gewebe. Es besteht außer der lokalen, regionären auch zugleich eine allgemeine Leukocytose.

Schließlich möge an dieser Stelle und bei dieser Gelegenheit noch folgendes neue von mir festgestellte hierhergehörige differentialdiagnostische Faktum zur Unterscheidung der verschiedenen neutrophilen Leukocytosen (Neutrophilien) mitgeteilt sein:

1. Bei der einfachen funktionellen chemotaktischen Neutrophilie finden sich in der ersten rein funktionellen Phase nur reife polynucleäre Leukocyten; bei Auftreten auch regenerativer Bestrebungen seitens des Knochenmarks treten die zunächst vorderen Jugendzellen, die polymorphkernigen Metamyelocyten und schließlich Myelocyten auf.

Über die Myelocyten rückwärts geht die Linksverschiebung des Blutbildes in solchen Fällen einer funktionell-chemotaktischen Gewebsreizung nicht.

2. Bei blander (mechanischer) Reizungsleukocytose (auch sekundäre Myelome) besteht neben polynucleärer Leukocytose sogleich eine Myelocytose, ferner Leukoblastose und oft Plasmocytose (nebst myeloplastischer Anämie und Ausstoßungserythroblastose).

3. Bei toxisch-metaplastischer Leukocytose (und myeloider extramedullärer Metaplasie) kann derselbe Befund wie sub 2 bestehen. Oft aber ist das Auftreten der Leukoblasten und Mikroleukoblasten mit promyelocytären Fortbildungs- und Übergangsstufen und (bei toxischer Lähmung der Zellreihung) mit Auftreten atypischer unreifer Polynucleärer (polynucleärer Kernfigur im basophilen Plasma) verbunden*).

Von atypischer, partiell entdifferenzierter, einseitig neutrocytärer akuter Neutroleukämie unterscheidet sich diese letztere Form der Leukocytose nur durch das Fehlen der indifferenten Lymphoidocyten (event. Riederzellen), die bei Leukämie konstant vorhanden sind.

Im Studium der spezifischen Leukocytose besteht jetzt das hämatologische Problem der nächsten Zukunft.

---

*) Eine absolute Leukopenie kann zustande kommen:
a) durch funktionelle und plastische Erschöpfung (Überreizung) der blutzellbildenden Potenz des hämopoetischen Gewebes, also als Folge und in der Folge einer aktiven Leukocytose (verminderte Zellbildung),
b) durch verstärkte Leukolyse (vermehrter Zelluntergang),
c) direkt durch spezifische negative Chemotaxis einer Zellart vom Blut aus (Abstoßung), dies sogar bei gleichzeitiger positiver Chemotaxis einer anderen zweiten Zellart, wenn die negative Chemotaxis stärker ist, als jene positive,
d) durch toxische Lähmung der Zellbildung im Gewebe mittels Retention eines negativ chemotaktisch oder auf die Cytoplastik und Metaplastik paralysierend wirkenden Toxins (Typhus) (verminderte Zellausfuhr).

Eine relative Leukocytose einer Zellart in der Leukocytenformel geht einher ohne Vermehrung der absoluten Zahl, ja sogar mit Leukopenie, wenn die anderen Zellen entsprechend proportional oder sogar stärker abnehmen. In solchen Fällen muß neben der positiven Chemotaxis der einen Zellart eine direkte negative der andern bestehen. Verhalten sich die anderen Zellen indifferent, besteht also nur positive chemotaktische Reizung einer Zellart, so führt die relative Leukocytose dieser zur absoluten Leukocytose. Die relative Abnahme der anderen Zellen ist hier nur eine indirekte und lediglich rechnerische.

Bei absoluter Leukopenie kann die relative Leukocytose einer Zellart die bloße rechnerische akzidentelle und indirekte Folge der direkten relativen Leukopenie (negative Leukotaxis) der anderen Zellen sein. Die häufige relative leukopenische Lymphocytose z. B. muß also nicht notwendig Zeichen und direkter Ausdruck einer Lymphocytotaxis sein, sondern kann indirekte Folge einer direkten negativen Neutrotaxis sein.

Erklärung zu Tafel IX.

a—*f* Zellen des Normalblutes,
g—*i* pathologische Blutzellen,
Reihe *a* kleine Lymphocyten,
„ *b* Mesolymphocyten,
„ *c* Normalmonocyten,
„ *d* Mastzellen,
„ *e* Eosinophile,
„ *f* Neutrophile,
Reihe *g* Mikroleukoblasten (pathologische Lymphocyten),
„ *h* Makroleukoblasten (pathologische Monocyten),
„ *i* pathologische Neutrophile,
α Mikropromyelocyten,
β buchtkerniger Myelocyt,
λ Metamyelocyt.



Verlag von Julius Springer in Berlin.

VI. Über Grippe im Kindesalter.

Von

Hans Risel-Leipzig.

Literatur.

Bartenstein, L., und G. Tada, Beiträge zur Lungenpathologie der Säuglinge. Leipzig-Wien 1907.

Ballin, L., Über das Vorkommen von Diphtheriebacillen beim gewöhnlichen Schnupfen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 58. S. 412.

Beck, G., und W. R. Stockes, Eine epidemische katarrhalische Pneumokokkuskrankheit. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1907. II. S. 889. Ref. Ebenda. 67. S. 745.

— M., Pseudoinfluenzabacillen. Handbuch d. pathog. Mikroorganismen von Kolle u. Wassermann. 3. S. 403.

Berend, N., Pneumonie und akute Gewichtsschwankungen bei ernährungsgestörten Säuglingen. Monatsschr. f. Kinderheilk. 9. S. 241.

— Die Ursachen der Säuglingssterblichkeit in Ungarn. Ergebn. d. Säuglingsfürsorge. Heft 10.

Berton, Über Säuglingspflege und ihre Erfolge. Jahrb. f. Kinderheilk. 49. S. 224.

Bernheim, Über meningokokkenähnliche Pneumonieerreger. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 40.

Bezançon, F., et Israels de Jong, Caractères bactériologiques des crachats au cours de l'épidémie actuelle dite de grippe. Arch. général de méd. 1905. S. 575.

Biedert, Über Mikrokokkeninfluenza. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 52.

Biermer, A., Influenza. Virchows Handb. d. spez. Path. u. Therap. 5. 1. Abteilung.

Bordet und Gengou, Ann. Pasteur. 1906. Nr. 9. Le microbe de la coqueluche.

Chelmonski, Über Erkältung als Krankheitsursache. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 59. 1897.

Clemens, Die diesjährige Influenzaepidemie in Freiburg i. Br. Münchner med Wochenschr. 1900. Nr. 27.

Curschmann, H., Pneumokokkeninfluenza. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 8.

Czerny-Keller, Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen usw. 2. 2. Abteilung.

Czerny, A., Zur Therapie des Keuchhustens. Therap. Monatsh. Dez. 1908.

— und Moser, Klinische Beobachtungen an magendarmkranken Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. 38.

— Der Arzt als Erzieher. Leipzig-Wien 1908.

— Der unerwartete Tod bei Infektionskrankheiten der Kinder. Die Heilkunde. 1907. Heft 4.

Dunn and Gordon, Clinical and bakteriological aspects of an epidemie simulating influenza. Brit. Med. Journ. 2. 1905. S. 421.

Dührssen, A., Influenza und Handkuß. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 8.

Durante, D., Bakteriologische Untersuchungen bei Bronchitis und Bronchopneumonie im Kindesalter. La Pediatria. 1904. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 42. S. 305.

Dürck, H., Neuere Untersuchungen über den Keimgehalt der gesunden unteren Luftwege und über die Pathogenese der Pneumonie. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 26.

Dürk, H., Studien über die Ätiologie und Histologie der Pneumonie im Kindesalter und der Pneumonie im allgemeinen. Arch. f. klin. Med. **58.** 1897. S. 368.
v. **Dusch, Th.**, Über croupöse oder fibrinöse Pneumonie mit besonderer Berücksichtigung ihres Vorkommens im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **28.** S. 312.
Epstein, A., Über septische Erkrankung der Schleimhäute bei Kindern. Arch. f. Kinderheilk. **1.** S. 25.
Feer, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1894. Nr. 2. Zit. nach Homburger, Jahrb. f. Kinderheilk. **49.** S. 446.
— Lehrb. d. Kinderkrankh. Jena 1911. S. 614.
Finkelstein, Lehrb. d. Säuglingskrankh. Berlin 1905.
— Bericht über die Säuglingsabteilung. Char.-Ann. **2.**
— Über Morbidität und Mortalität in Säuglingsspitälern. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **28.**
Ficker, M., Zur Methode der bakteriologischen Luftuntersuchung. Ebenda. **22.**
Filatow, N., Semiotik und Diagnostik der Kinderkrankheiten. Stuttgart 1892.
Finkler, Infektionen der Lungen durch Streptokokken und Influenzabacillen. Bonn 1895.
Fischl, E., Der Einfluß der Abkühlung auf die Disposition zur Infektion. Zeitschr. f. Heilkunde. **18.** S. 321.
— R., Über septische Infektion des Säuglings mit gastrointestinalen resp. pulmonalen Symptomen. Ebenda. **15.** 1894.
Flügge, C., Über Luftinfektion. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **25.** S. 179.
— Die Mikroorganismen. 3. Aufl. 1896.
Finkelstein und **Meyer**, Zur Technik und Indikation der Ernährung mit Eiweißmilch. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. **7.**
Foulis, J., Eine Pneumonie-Epidemie. Brit. Med. Journ., 29. Jan. 1887. Ref. Arch. f. Kinderkeilk. **10.** S. 55.
Franke, F., Über chronische Influenza. Beihefte z. Med. Klinik. 1909. Nr. 1.
Gallois, P., Über Laryngitis mit keuchhustenähnlichen Anfällen. Bull. gén. de thérap., 23. Juli 1899. Ref. Arch. f. Kinderheilk. **34.** S. 307.
Gewin, J., Zur Säuglingspflege im Krankenhaus. Arch. f. Kinderheilk. **49.** S. 342.
Giarré und **Picchi**, Bakteriologische Untersuchungen über akute katarrhalische Konjunktivitis bei Masern und Influenza. Ein Beitrag zum Studium der hämophilen Bacillen. Lo Sperimentale fasc. 5, 1903. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. **2.** S. 555 u. S. 121.
Ghon, A., und **H. Pfeiffer**, Der Micrococcus catarrhalis. Zeitschr. f. klin. Med. **44.** S. 262.
Haßlauer, W., Bakterienflora der gesunden und kranken Nasenschleimhaut. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Infekt.-Krankh. **33.**
Hesse, Über quantitative Bestimmung der in der Luft enthaltenen Mikroorganismen. Mitt. aus d. kaiserl. Gesundheitsamt. **2.** 1883.
Heubner, Lehrb. d. Kinderheilk. Leipzig 1903.
— Über Säuglingsernährung und Säuglingshospitäler. Berlin 1897.
Hirsch, A., Die allgemeinen akuten Infektionskrankheiten vom historisch-geographischen Standpunkt. Stuttgart 1881.
Hochsinger, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. in Braunschweig. 1897. S. 60.
Hoffa, Th. Die endemische Grippe der Säuglinge. Klin.-therap. Wochenschr. 1909. Nr. 33.
Hoffmann, Krankheiten der Bronchien. Nothnagels Handb. d. spez. Path. u. Therap. **13.**
Homburger, Über akuten infektiösen Katarrh der oberen Luftwege und katarrhalische Pneumonien. Jahrb. f. Kinderheilk. **49.** S. 442.
v. **Jaksch, R.**, Über pseudoinfluenzaartige Erkrankungen. Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 20.
Jehle, L., Beobachtungen bei einer Grippenendemie, hervorgerufen durch den Micrococcus catarrhalis. Jahrb. f. Kinderheilk. **64.** S. 716.

Jochmann, G., Über das fast konstante Vorkommen influenzaähnlicher Bacillen im Keuchhustensputum. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **44.** 1903.
— Beiträge zur Kenntnis der Influenza und Influenzabacillen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **84.** 1905.
— und P. Krause, Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **36.** 1901.
— und Moltrecht, 20 Fälle von Bronchopneumonie bei Keuchhustenkindern, hervorgerufen durch ein influenzaähnliches Stäbchen: Bacillus pertussis Eppendorf. Zentralbl. f. Bakteriol. **34.** 1903.
Kassowitz, M., Praktische Kinderheilkunde. Berlin 1910. S. 460.
— Vorlesungen über Kinderkrankheiten im Alter der Zahnung. Leipzig u. Wien 1892.
Kerschensteiner, H., Studien zur Bakteriologie der Lungen und Bronchialeiterungen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **75.**
Kißkalt, Münchner med. Wochenschr. 1900. Nr. 4.
Klieneberger, C., Über hämophile Bacillen. Deutsche med. Wochenschr. **15.** 1905.
Kossel, Über Mittelohreiterungen bei Säuglingen. Charité-Ann. **18.** 1893.
Kruse, W., Zur Ätiologie und Diagnose der Influenza. Deutsche med. Wochenschr. **24.** 1894.
de Lange, Zur Anstaltspflege von Säuglingen. Arch. f. Kinderheilk. **33.** S. 415.
Langstein, L., Ekzem und Asthma. Ein Beitrag zur Kenntnis der exsudativen Diathese. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 26.
Lebert, Klinik der Brustkrankheiten. 1874.
Lederer, R., Die Bedeutung der neuro- und psychopathischen Konstitution für den Ablauf fieberhafter Erkrankungen. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** S. 247.
Lode, A., Über die Beeinflussung der individuellen Disposition zu Infektionskrankheiten durch Wärmeentziehung. Arch. f. Hyg. **28.** S. 344.
Lubarsch, Zur Lehre von der Krankheitsdisposition. Ergebn. d. allgem. Path. u. path. Anat. **6.** 1899.
Luzzatto, A., Über Pneumokokkengrippe im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **52.** S. 449.
— Zur Ätiologie des Keuchhustens. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Infekt.-Krankh. **27.** 1900.
— Zur pathogenetischen Bedeutung der Pseudoinfluenzabacillen. Wiener med. Wochenschr. 1900. Nr. 21.
Moro, E., Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit. Wiesbaden 1910.
— Über Angina punctata der Säuglinge. Sitzungsber. d. Münchner Gesellsch. f. Kinderheilk., 17. Dez. 1909. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. **8.** S. 721.
Müller, E., Zur Ansteckungsgefahr und Therapie des Keuchhustens. Therap. Monatshefte, Februar 1909.
— und E. Seligmann, Klinische und bakteriologische Beobachtungen bei Säuglingsgrippe. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 36.
Mursi und Mya, Ätiologie, Prophylaxis und Behandlung der Sepsis vom Respirationsapparat. Bericht über d. IV. italien. Pädiatr. Kongr. in Florenz vom 15. bis 20. Oktober 1901. Ref. Arch. f. Kinderheilk. **33.** S. 452.
Nenninger, O., Über das Eindringen von Bakterien in die Lungen durch Einatmung von Tröpfchen und Staub. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **38.** 1901.
Neumann, R. O., Bakteriologische Untersuchung gesunder und kranker Nasen mit besonderer Berücksichtigung des Pseudo-Diphtheriebacillus. Ebenda. **40.** S. 33.
— H., Bakteriologischer Beitrag zur Ätiologie der Pneumonie im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **30.** S. 233.
Paul, L., Über die Bedingungen des Eindringens der Bakterien der Inspirationsluft in die Lungen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt.-Krankh. **40.** 1902.
Prinzing, Handbuch der medizinischen Statistik.
Queisner, H., Zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Kinderpneumonie. Jahrb. f. Kinderheilk. **30.** S. 277.
Raymond, Bernard, Qu'est-ce que la grippe? Arch. général. de méd. 1905. S. 699.

Renard, Contribution à l'étude des bronchopneumonies infectieuses d'origine intestinale chez l'enfant. Paris 1892.
Reyher, P., Zur Ätiologie und Pathogenese des Keuchhustens. Jahrb. f. Kinderheilk. **58.** S. 605.
— Bedeutung der bakteriologischen Befunde bei den im Verlaufe des Keuchhustens auftretenden Bronchopneumonien. Zentralbl. f. Bakteriol. u. Infekt.-Krankh. **44.** S. 493.
Ritchie, The bakteriology of bronchitis. The Journ. of path. and bakt. 1900.
Rosenstern, J., Über Inanition im Säuglingsalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **7.**
Ruhemann, J. Zur epidemiologischen Bedeutung der Influenzabacillen. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 37.
— Ist Erkältung eine Krankheitsursache und inwiefern? Leipzig 1898.
— Die endemische (sporadische) Influenza in epidemiologischer, klinischer und bakteriologischer Beziehung. Wiener Klinik. **30.** 1904.
Salge, B., Bericht über die Säuglingsstation der Königl. Charité in den Jahren 1902 bis 1904. Char.-Ann. **29.**
Seaton, E., Eine fieberhafte Schulepidemie (Pneumonie?). Lancet. **18.** Vol. II. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **26.** S. 152.
Schaps, Welchen Wert hat der Diphtheriebacillennachweis für die Diagnose der Diphtherie im Säuglingsalter? Arch. f. Kinderheilk. **40.** S. 80.
Schloßmann, Die Fürsorge für kranke Säuglinge. Arch. f. Kinderheilk. **43.** S. 91.
— und **Peters**, Über Häufigkeit und Ursachen des Todes bei der Anstaltsbehandlung kranker Säuglinge. Ebenda. **33.** S. 246.
Schtschegolew, Mosk. deutsch. med. Zeitschr. 1900. Zit. nach Curschmann.
Simon, J., Akute Bronchitis, Tracheitis und Bronchopneumonie. Gaz. des hôpit. 1886. Nr. 27. Ref, Arch. f. Kinderheilk. **8.** S. 294.
Soltmann, O., Influenza. 49. Jahresber. d. Wilhelm-Augusta-Hospitals in Breslau. 1886.
Sperk, Erfahrungen auf der Säuglingsabteilung der Universitäts-Kinderklinik in Wien. Zeitschr. f. Säuglingsfürsorge. **1.** S. 108.
Spiegelberg, H., Die Influenza im Kindesalter. Der Kinderarzt. **14.** Heft 9.
— Influenza. Handbuch der Kinderkrankheiten von Pfaundler-Schloßmann. **1.** S. 845.
— Zur Frage der Entstehungsweise der im Gefolge infektiöser Erkrankungen, insonderheit der Magendarmkrankheiten des frühesten Kindesalters auftretenden Lungenentzündungen. Histologische und bakteriologische Untersuchungen. Arch. f. Kinderheilk. **27.**
Stooß, Das regelmäßige Vorkommen von Diphtherie- oder Pseudodiphtheriebacillen in dem gewöhnlichen Schnupfen der Kinder. 31. Bericht d. Jennerschen Kinderspitals in Bern. Ref. Arch. f. Kinderheilk. **32.** S. 401.
v. Torday, Über die Rhinitiden der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **64.** S. 273.
Trumpp, Influenza? Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 10.
Vogel, Lehrbuch für Kinderkrankheiten. 1860.
Vogt, Zur Bakteriologie der Respirationserkrankungen im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **73.** S. 142.
Volland, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1895. Nr. 7. Zit. nach Homburger, Jahrb. f. Kinderheilk. **49.** S. 447.
Vos, L., Zur Kindergrippe. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. 1903. Nr. 1. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **57.** S. 490.
Wassermann, Einige Beiträge zur Pathologie der Influenza. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Nr. 28.
Weiß, S., Über Influenza bei Säuglingen. Med. Klin. 1910. Nr. 37. S. 1441.
Welde, E., Beitrag zur Ätiologie des Keuchhustens. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** 1911. S. 35.
West, Kinderkrankheiten. 1872.
Zülzer, W., Influenza. Ziemssens Handb. d. spez. Path. u. Therap. **2.**

Wie sehr sich im Kindesalter Erkrankungen der Respirationsorgane häufen, ist bekannt. Bald treten sie nur sporadisch als Schnupfen und Bronchitis einzelner Individuen auf, bald wieder schwillt ihre Zahl epidemieartig so an, daß unter ihrem Zeichen die Gesamtzahlen der Morbidität und Mortalität der jugendlichen Altersstufen stehen. Nur ein Teil von ihnen konnte bisher aus dem großen Gebiet der akuten Erkrankungen der Luftwege losgelöst und in die fest umschlossenen Krankheitsbilder der Diphtherie oder der Influenza eingeordnet werden. Nach ihrer Abtrennung bleibt aber noch eine große Zahl anderer übrig. Sie gleichen bei Kindern solchen Nasendiphtherien und Influenzakatarrhen in ihren klinischen Erscheinungen oder sind ihnen doch sehr ähnlich. Auch sie zeigen in ihrer Kontagiosität und in dem Vortreten von Intoxicationssymptomen den besonderen Charakter der Infektionskrankheit. Doch sind nicht die spezifischen Krankheitserreger bei ihnen zu finden, sondern andere und in den einzelnen Fällen verschiedenartige pathogene Keime. So sind ätiologisch gesonderte Erkrankungsformen wohl in ihnen unterscheidbar, auch wechseln manchmal im Vortreten oder Ausbleiben die Einzelsymptome. Das klinische Krankheitsbild bleibt sich aber im großen und ganzen so gleich und hat so viel gemeinsame Züge, daß ein Bedürfnis entsteht, sie in einem Begriff zusammenzufassen. So ergibt sich das Krankheitsbild der Grippe. Wie die Klinik das Bild der croupösen Pneumonie als Einheit nicht fallen lassen kann, weil die Bakteriologie festgestellt hat, daß ihr kein spezifischer Erreger und keine gemeinsame Genese zugrunde liegt, so ist auch das Krankheitsbild der Grippe aufzustellen und beizubehalten notwendig. Auch aus diesem Sammelbegriff mag eine feinere Diagnostik als die rein klinische Einzelformen verschiedenen Ursprungs festzustellen vermögen, die Beobachtung am Kranken muß sie aber zu einem großen Ganzen zusammenfügen.

Dazu berechtigt, daß selbst von den abgetrennten Erkrankungen sehr viele Einzelfälle ein durchaus unscharfes klinisches Bild darbieten. Ein Teil der Diphtheriefälle kann nur bakteriologisch als solche erkannt werden, und die echte Influenza ist seit ihrem großen pandemischen Zuge im Jahre 1889/90 in ihrem klassischen Bilde so modifiziert worden, daß es heute schwer wird, die alten Charakteristika zu finden. Die Bezeichnung Grippe stellt einen durchaus klinischen Begriff auf. Er versucht zwar Diphtherie und Influenza auszuschließen, sagt aber sonst über die Ätiologie nichts aus. Er faßt die akuten katarrhalischen Erkrankungen der Luftwege, wie sie in den endemischen Formen so außerordentlich häufig sind, samt ihren Folgeerscheinungen zusammen. Zu ihm gehören aber auch die epidemieartig auftretenden Fälle, die mehr oder weniger ausgebreitet bald hier bald dort sich bemerkbar machen. Er deckt sich mit dem, was der Laie gewöhnlich als Influenza bezeichnet und mit den alten Benennungen Katarrhfieber und Saisonkatarrh. In der Kontagiosität tritt der Charakter der Grippe als Infektionskrankheit deutlich hervor. Als solche kennzeichnet sie sich aber besonders noch in der ihr beigesellten Intoxikation und in den Begleiterscheinungen seitens auch anderer Organsysteme als nur des Respirationstractus, vor

allem beim Säugling. Dadurch wird die Grippe in Verbindung mit ihrem gehäuften Auftreten während der rauhen Jahreszeit mit zur wichtigsten Infektionskrankheit des Säuglings- und des frühen Kindesalters.

Bei der **Abgrenzung** und der Feststellung der **Ätiologie** dieser Erkrankungen ergeben sich Schwierigkeiten. Sie liegen zum kleineren Teil rein auf bakteriologischem Gebiete, zum größeren darin, die bakteriologischen Ergebnisse mit dem klinischen Befunde in Übereinstimmung zu bringen. Eine einwandsfreie bakterielle Diagnostik der verschiedenen Epidemien wie der Einzelfälle wäre schon wegen der großen Allgemeinbedeutung der Grippe für das junge Kind sehr erwünscht. Aber überall, wo es sich um Beobachtung am lebenden Kinde handelt, ist die einfache Technik der Gewinnung des Sputum und seiner Untersuchung ganz erheblich erschwert. Ihr Resultat wird auf das empfindlichste beeinträchtigt, weil, je jünger das Kind ist, um so schwieriger reines Sputum, isoliert aus den einzelnen Teilen des Respirationstractus, zu erhalten ist. Überall, wo es aus dem Rachen entnommen werden muß, wird es durch den mechanischen Eingriff der oft gewaltsamen Mundöffnung und infolge des Pressens und Würgens der Kinder so verunreinigt und vermischt, daß sich über die Herkunft seiner einzelnen Teile kaum etwas Sicheres sagen läßt. Da nur selten, auch beim älteren Kind, Sputum durch Aushusten zu erhalten ist und oft die Sekretmengen gerade bei den Grippeerkrankungen nur gering sind, so verlieren Sputumausstriche wesentlich an Wert, besonders wenn es sich um die bakteriologische Diagnose der tieferen Luftwege handelt.

Liegen einwandfreie Präparate vor, so gilt ihre Deutung. Sie ist nicht leicht wegen des großen Artenreichtums der Bakterienflora der Mund- und Nasenrachenhöhle. Diese Schwierigkeit ist schon hervorgetreten bei den Debatten über die Ätiologie der croupösen Pneumonie, der Cerebrospinalmeningitis und des Keuchhustens. Sie spielt auch bei der ätiologischen Abgrenzung der Grippe ihre Rolle. Besonders die Abtrennung gegen die echte Influenza ist oft mühsam. In dieser Beziehung ist es zunächst die Differenzierung der mannigfachen Arten kleiner Mikroorganismen von Kokken- bis Stäbchenform. Sputumpräparate ganz ungleichartiger Erkrankungen der oberen Luftwege wie der Lungen zeigen außerordentlich häufig einen Befund, der die größte Ähnlichkeit hat mit typischen Präparaten echter Influenzaerkrankungen*). Werden aber Kulturverfahren angewandt, so wird einerseits festgestellt, daß es sich sicher nicht um Influenzabacillen handelt. Andere Male werden Kolonien erhalten, deren Diagnostik als echte Influenzabacillen auch dem Bakteriologen vom Fach schwierig ist. Offenbar ist die Abgrenzung der einzelnen Gruppen der hämophilen Bakterien**) auch für ihn nicht ohne Mühe. Jedenfalls hat sich bisher noch nicht eine allgemein gleiche Auffassung über die Bakterien dieser Gattung Anerkennung verschaffen

*) Pfeiffer, Jochmann.
**) Giarré und Picchi.

können. Erschwert wird die ätiologisch-bakterielle Diagnose weiter dadurch, daß die primären Erreger innerhalb des Nasenrachenraums und der oberen Luftwege häufig sekundär durch andere Mikroorganismen überwuchert werden. Ist es doch festgestellt, daß die Influenzabacillen auch innerhalb von Epidemien bei charakteristisch Erkrankten nach 24—48 Stunden nicht mehr aufzufinden sind*).

Gelingt es also, auch völlig charakteristische Bakterien in den Sekreten durch Aufstrich und Kultur nachzuweisen, so steht noch dahin, ob der wirkliche Krankheitserreger vorliegt. Für den Keuchhusten z. B., dessen katarrhalisches Stadium ja gerade zu differential-diagnostischen Erwägungen gegenüber der Grippe so häufig auffordert, hat diese Frage an besonderer Bedeutung gewonnen. Bordet, Gengou, Reyher machen den in der Zeit des stärkeren Katarrhs gefundenen und nach ihnen benannten Kokkus für die Ätiologie haftbar, während Jochmann, Krause, Moltrecht meinen, jene im eitrigen Sputum des konvulsivischen Stadiums gefundenen Mikrobacillen seien die Erreger des Keuchhustens. Auch kann die Bakterienflora des kranken Nasenrachenraums wie der Mundhöhle so artenreich sein, daß der eine pathogene Keim oft mit einem oder mehreren anderen als Krankheitserreger gewissermaßen gleichberechtigten und gleichwertigen angetroffen wird. Welche Bedeutung in ätiologischer Beziehung hat also der Influenzabacillus, um an ihm als Beispiel die Erörterung weiterzuführen, wenn er neben Tuberkel- oder Diphtheriebacillen getroffen wird. Es ist zu entscheiden, ob eine Symbiose und Mischinfektion oder eine solche sekundären Charakters vorliegt. Als Krankheitserreger ist der Influenzabacillus verschieden gedeutet, und er hat sich auch gefallen lassen müssen, als einfacher Saprophyt beurteilt zu werden. Der Diphtheriebacillus hat mit ihm dieses Schicksal geteilt. Es ist mehrfach untersucht, welche Bedeutung der Nachweis von Diphtheriebacillen beim gewöhnlichen Schnupfen der Säuglinge hat**). In Anstalten treten öfters gehäuft solche Fälle auf. Vielfach werden dabei bei einzelnen Kindern Diphtheriebacillen gefunden. Nach allen Versuchen und nach ihrem ganzen Verhalten müssen sie als vollvirulent gelten. Und doch sind die Kinder nur als Bacillenträger, nicht aber als Diphtheriekranke einzuschätzen. Von ihnen kann sehr wohl die Verbreitung echter Diphtherieerkrankungen ausgehen, sie selbst leiden aber nicht an Diphtherie. Ihr Krankheitsbild und die bei ihnen festzustellenden Symptome entsprechen durchaus nicht dem, was als larvierte Diphtherie des Säuglings beschrieben ist. Kommen solche Kinder aus irgendeiner Ursache zum Exitus, so kann auch die Autopsie bei ihnen nicht den Befund echter Diphtherie erheben. Bei den Grenzfällen der Grippe gegen Diphtherie, Influenza, Keuchhusten gibt es eben einerseits Erkrankungen, bei denen zwar gleiche pathogene Keime gefunden werden, deren klinische Symptome aber voneinander abweichen, und andererseits wieder klinisch gleiche

---

*) Wassermann, Clemens.
**) Stooß, Ballin, Schaps.

oder einander sehr nahe stehende Krankheitsformen mit verschiedener Bakterienflora. Es gibt Einzelerkrankungen, es sei noch an die Rhinitis fibrinosa erinnert, und ganze Epidemien, die unter Erscheinungen verlaufen, die außerordentliche Ähnlichkeit mit Diphtherie und Influenza haben und wo doch mit Sicherheit andersartige Mikroorganismen nachgewiesen werden. Wohl stempelt die bakteriologische Diagnose die klinische manchmal zu einer Diphtherie oder Influenza um, aber trotzdem ist der Kliniker oft gezwungen, allein nach seiner Erfahrung am Kranken den Befund des Bakteriologen zu bewerten.

So kann die Abgrenzung der Grippe gegen nahestehende Krankheitsbilder immer nur unscharf sein. Rechnet man die gewöhnlichen Katarrhe in das Bild der Grippe und erkennt man das Vorkommen von Diphtherie- und Influenzabacillen als Saprophyten an, so wird die klinische Scheidung der Einzelfälle recht schwierig; ja sie ist zum Teil dann direkt von der subjektiven Auffassung des einzelnen abhängig. Trotzdem muß der Begriff Grippe festgehalten werden, weil der Zusammenhang der Einzelfälle durch ihre infektiöse Genese gegeben ist, die differentialdiagnostische Trennung aber mit der ganzen Schärfe gefordert werden, weil sich aus ihr die praktisch wichtigsten Folgen für die Isolierung und Behandlung ergeben.

Können sich aber so weitgehende Streitfragen erheben bei Bakterienformen, die in ihrem morphologischen und biologischen Verhalten doch so gut charakterisiert sind, so wird naturgemäß dort die Beurteilung noch um vieles schwieriger, wo es sich um Bakterien handelt, deren ubiquitäres Vorkommen in der Außenwelt, in der gesunden Nasen-, Rachen- und Mundhöhle, in der Trachea und den Bronchien sichergestellt ist. Man ist aber gezwungen worden, auch sie bei der Frage nach der Ätiologie der Grippe mit in Rechnung zu ziehen, weil man in vielen Fällen vergeblich nach dem charakteristischem bakteriologischen Bilde des Influenzasputums suchte.

Manche Sekrete, auch solche rein eitriger Natur, sind außerordentlich bakterienarm, gleichgültig aus welchem Teil des Respirationstractus sie stammen. Oft begegnet man erst nach Durchsicht mehrerer Gesichtsfelder einem der Mikroorganismen. Andere wieder überraschen durch ihren außerordentlichen Reichtum an Bakterien, ohne daß äußerlich das Sputum einen anderen Charakter trüge. Selten wird nur eine einzige Art gefunden. Der häufigste Befund ist der von Streptokokken und Pneumokokken. Er wird für die Ätiologie überall dort von Bedeutung sein, wo einer von ihnen ausschließlich oder wenigstens ganz vornehmlich gefunden wird. Seine Bedeutung als Erreger wird gewinnen, wenn bei epidemisch auftretenden, klinisch gleichen Erkrankungen auch immer dieselben als pathogen bekannten Keime wieder gefunden werden. So ist es wohl berechtigt gewesen, daß man die bei den verschiedenen beschriebenen Grippeepidemien vorgefundenen Bakterien als deren Erreger angesehen hat. Das Material, das bisher bei solchen eingehend bakteriologisch verarbeitet wurde, ist allerdings nicht sehr groß. Es ist mehr bei Einzelfällen ohne Zusammenhang mit einer Epidemie geschehen als wirklich bei solchen selbst.

Feer und Kassowitz halten es für ungewiß, „ob diese verschiedenartigen Bakterien wirklich imstande sind, das ziemlich einheitliche Bild der endemischen Grippe hervorzurufen oder ob sie etwa nur bei der Tröpfcheninfektion neben einem unbekannten Erreger der Grippe mit übertragen werden und sich auf der erkrankten Schleimhaut dann reichlich vermehren". Bei den paravertebralen Pneumonien, die im Säuglingsalter so häufig und oft im klinischen Bilde von der Grippe schwer abzutrennen sind, ist die Rolle der Bakterien als eine primäre von Bartenstein und Tada angezweifelt worden. Sie sehen in ihrer Ansiedelung etwas Sekundäres und finden die Entwicklung dieser Pneumonieform in Zirkulationsstörungen verschiedener Ursache.

Daß der Influenzabacillus nicht überall bei influenzaartigen Erkrankungen in Betracht käme, lehrte bald nach der großen Pandemie der Jahre 1889—93 die Beobachtung, daß die Zahl der Kranken mit positiven Influenzabacillenbefund immer mehr abnahm, je mehr man sich zeitlich von ihr entfernte. Schon 1894 schrieb Kruse, daß es nach seiner Erfahrung infektiöse Nasen- und Bronchialerkrankungen gäbe, die in ihrem klinischen Bilde mit der Influenza viele Ähnlichkeit hätten, aber auf andere Mikroorganismen, z. B. Pneumoniekokken zurückzuführen seien. Auch ständen manche Formen der Streptokokkenpneumonien echten Influenzapneumonien klinisch sehr nahe. v. Jacksch gibt für Prag an, daß die eigentliche Influenza immer seltener würde, und daß er vom Oktober 1898 bis März 1899 in keinem Falle habe Influenzabacillen finden können, obwohl zahlreiche Erkrankungen während dieser Monate auftraten, die ungemein der Klinik der Influenza glichen. Dieselbe Divergenz zwischen bakteriellem und klinischen Verhalten kehrt wieder in den Berichten über die epidemieartigen Erkrankungen im Winter 1904/05 in Berlin, Hamburg, Paris von Ruhemann, Jochmann, Bezançon sowie in dem von Curschmann für Leipzig für die Jahreswende 1907/08.

Am häufigsten werden bei den akuten infektiösen Katarrhen der Luftwege und den in ihrem Gefolge entstehenden Komplikationen und Nachkrankheiten nach Ausschluß der Influenzabacillen und deren verwandten Arten Streptokokken gefunden. Solche lagen vor bei den Erkrankungen, die v. Jacksch als Pseudoinfluenza beschrieb, den Schnupfenendemien v. Tordays und den Grippeinfektionen E. Müllers. Sie sind auch der häufigste Befund der rhinologischen Literatur. Ebenso weisen auf ihr häufiges Vorkommen bei der Pneumonie alle jene Arbeiten hin, die sich mit deren Ätiologie beschäftigen. Es kann kein Zweifel sein, daß den Streptokokken bei allen diesen Krankheitsformen eine hohe Bedeutung als Erreger zukommt. Sie treten z. T. in Reinkultur auf, z. T. vergesellschaften sie sich mit Staphylokokken, Pneumokokken und gelegentlich auch mit anderen pathogenen Keimen. Bei dem Schnupfen der Säuglinge werden sie besonders häufig zusammen mit Diphtheriebacillen angetroffen. Eine nähere Differenzierung der bei den einzelnen Grippeepidemien vorgefundenen Streptokokken ist bisher

kaum versucht worden. Sie werden als Streptococcus pyogenes beschrieben. Man hat sich aber zumeist begnügt, ihre Virulenz durch die Tierpathogenität festzustellen. Seeligmann fand in der von E. Müller beschriebenen Epidemie besondere Eigenschaften der angetroffenen Streptokokken, die sich vor allem in eigenartigem Wachstum in Traubenzuckerbouillon und auf Kaninchenblutagar kennzeichenten. In den Exsudatflüssigkeiten und im Blut der gestorbenen Kinder stellten sie sich als Diplokokken und kurze Ketten dar, die zu zweien oder dreien gelagert waren. Aus dem besonderen Verhalten schließt er auf eine neue Abart und glaubt in ihr den spezifischen Erreger, den Grippestreptokokkus, gefunden zu haben.

Ihm nahe an Häufigkeit und Bedeutung steht der Pneumokokkus Fränkel-Weichselbaum. Er charakterisierte die von Ruhemann, Luzatto, Curschmann, Beck-Stockes u. a. beschriebenen Krankheitsfälle. Luzatto stellte ihn in allen 16 Fällen im direkten Präparate und in der Kultur in großen Mengen fest, manchmal in Reinkultur. Besonders waren die schweren Fälle durch sein Vorhandensein gekennzeichnet, in den leichteren war er immer mit anderen Mundbakterien vergesellschaftet. Besonders im Beginn der Erkrankung werden die Pneumokokken in größerer Menge gefunden. Ebenso sah sie Curschmann in sämtlichen untersuchten 49 Grippefällen, und zwar fast stets in Reinkultur, nur vereinzelt neben ihnen Streptokokken und Staphylokokken. Für weiße Mäuse waren sie hochgradig virulent.

Schließlich ist als Erreger gehäuft auftretender, gleicher, influenzaartiger Erkrankungen der Micrococcus catarrhalis beschrieben. Auf ihn wurden von Jehle die Krankheitsfälle der Wiener Säuglingsabteilung zurückgeführt, und ihm fällt auch die große Epidemie zur Last die Dunn und Gordon beschreiben, sowie jene in Paris im Winter 1904/05. Jehle fand ihn bei allen seinen Kranken. In den Aufstrichpräparaten waren es zahlreiche, oft in Gruppen gelegene, grammnegative Diplokokken, die mit dem Meningokokkus zwar eine gewisse Ähnlichkeit hatten, sich aber doch in ihrer Form und im Wachstum in der Kultur von diesem unterschieden. Gordon wies ihn in 64 Fällen der Epidemie nach, davon 24 mal in Reinkultur. Influenzabacillen und Streptokokken fehlten bei diesen Erkrankungen. F. Bezançon und Isreals de Jong sahen neben dem Micrococcus catarrh. Pneumokokken und Streptokokken. Influenzabacillen konnten aber auch sie bei ihren Grippefällen nicht feststellen.

Sind so neben den eigentlichen sporadischen Influenzaerkrankungen für die endemische Grippe mit ihrem Anschwellen bis zur epidemieartigen Ausbreitung während des Winters als Erreger besonders die Streptokokken, Pneumokokken und der Micrococcus catarrhalis bekannt geworden, so erübrigt es sich auf die Bakteriologie der alltäglichen Formen des Schnupfens, der Pharyngitis, Bronchitis und Pneumonie im speziellen einzugehen, da auch für ihre Pathogenese dieselben Bakterien in erster Linie in Betracht kommen*). Nach Ausschluß der Diphthe-

*) R. O. Neumann, Dürck, Ritchie, Finkler, Zarniko, Hasslauer.

rie- und Influenzabacillen spielen auch bei ihnen die Streptokokken und Pneumokokken die Hauptrolle. Dazu tritt noch der Staphylokokkus, der Pneumobacillus Friedländer und das Bacterium coli. Gelegentlich können auch noch andersartige Keime gefunden werden. Pneumokokken und Streptokokken liegen häufig in Reinkultur vor, die übrigen Bakterien meist in der mannigfaltigsten Kombination untereinander.

Schon das Auftreten der Grippe macht es wahrscheinlich, daß für ihre **Pathogenese** die ärogene Infektion in allererster Linie in Betracht kommt. Am allerhäufigsten wird sie veranlaßt durch direkte Übertragung des Virus durch das erkrankte Individuum auf das gesunde Kind. Homburger konnte in 654 Fällen nachweisen, daß 216 mal solche direkte Ansteckungsmöglichkeit vorgelegen hatte*). Fast ausnahmslos ist es ein Erwachsener, der infolge der vielfachen Infektionsgelegenheit außerhalb des Hauses die Erkrankung in die Familie bringt. Als Schnupfen und Pharyngitis wird sie eingeschleppt, als Allgemeinerkrankung in Gestalt der Grippe an die Kinder weitergegeben. Ruhemann gibt mehrere typische Beispiele solcher Familienkrankheitsgeschichten. Bei dieser Vermittelung spielt jedes Glied der Hausgemeinschaft eine Rolle. Aus Unkenntnis oder Nichtachtung der eigenen Erkrankung ergibt beim Säugling der tägliche Umgang zwischen Pflegerin und Kind so reichlich Gelegenheit hierzu, daß für das Zustandekommen der Neuinfektion ein direktes Ansprechen, Husten und Nießen gar nicht notwendig ist. Die Berührungspunkte, die sich für beide ergeben und um so enger werden, je jünger das Kind ist, sind so mannigfach, daß entsprechende Verhaltungsmaßregeln, die vom Arzt gegeben werden, zu leicht unbewußt durchbrochen werden. Viele Erwachsene sind auch zu wenig einsichtig oder gerade Kindern gegenüber zu willensschwach, als daß sie die Vorschriften der Isolierung und ihre Unannehmlichkeiten ertragen oder durchführen mögen. Die erste Quelle der Ansteckung in der Familie ist immer die Mutter. Es ist kein Zufall, daß das einzige Ammenkind, welches Heubner verlor, infolge der Grippe seiner Mutter zugrunde ging. Nach ihr vermitteln aber Geschwister, Kinderpflegerinnen und Dienstmädchen mit um so größerer Sicherheit die Infektion, je mehr sie um die Wartung und Pflege der Kinder besorgt sind. Auch der umgekehrte Gang der Infektion vom Kind auf die erwachsenen Personen ist nicht ungewöhnlich. Das Gebot, nur nachweislich gesunde Personen in den Umgangskreis des Kindes besonders des jungen zuzulassen, hat deshalb wie für die Tuberkulose so auch wegen der großen Gefahr der Übertragung der Grippe hohe Bedeutung und Berechtigung. Kuß und Handkuß, gemeinsamer Gebrauch von Taschentüchern und andere ähnliche hygienische Unsitten machen sich aus gleichem Grunde verboten. Da nur von einem geschulten Wartepersonal zu erwarten steht, daß es die Übertragungsmöglichkeiten meidet, gehören Anweisungen und Vorschriften, die solche Mißstände in der Kinderpflege

*) C. Flügge.

ausschließen und die Beachtung solcher Erkrankungen an sich selbst wie in der Umgebung auf das ernsteste zur Pflicht machen, genau so in jedes Kinderpflegebuch wie die Betonung des Händewaschens. Sie sollten jedem zur Gewohnheit werden, dessen Beruf ihn mit der Wartung von Kindern betraut oder der auch nur selbst Kinder besitzt. Wo keine Ablösung der erkrankten Pflegerin möglich ist, da sollen Schutzmaßregeln angewandt werden, in dem Sinne, wie es Escherich mit der Empfehlung der Mikuliczschen Masken getan hat.

Innerhalb der Familie dauert es selten länger als 2 bis 3 Tage, daß die Grippe von dem Erwachsenen auf die Kinder übertragen ist. Noch mehr als hier tritt aber ihre Kontagiosität dort hervor, wo ein kranker Erwachsener in eine Gruppe bis dahin abgeschlossener, gesunder Kinder gerät. So erlebt man z. B. in **Kinderkrankenhäusern** den geradezu explosionsartigen Ausbruch der Grippe, wenn katarrhalische Erkrankungen des Pflegepersonals, wie sie in den Herbstmonaten so häufig und für den Erwachsenen mit Ausnahme der alten Leute fast durchgehend so belanglos sind, in ihrer Bedeutung für die Kinder nicht richtig eingeschätzt werden. Erkrankte Schwestern und Ärzte müssen daher vom Dienst auf Kinderstationen ausgeschaltet werden. Diesen Abteilungen droht aber die Einschleppung solcher Infektionen auch durch den Besuch der Angehörigen der verpflegten Kinder. Czerny betont mit Recht, daß sie ganz geschlossen werden sollten, wie es heute schon überall die Infektionsabteilungen der Krankenhäuser sind. Bei geeigneten Maßnahmen ließe sich eine solche Vorschrift wohl unschwer durchführen. In Leipzig macht es keine Schwierigkeit, zu verhindern, daß die Kinder wenigstens nicht aus den Betten gehoben werden und so während der Besuchstunden ein ganz enger Kontakt stattfindet. Solche Maßnahmen erscheinen um so mehr berechtigt, da das Besuchsrecht meist mißbraucht wird und gerade bei Kindern nicht nur von den nächsten Anverwandten geübt wird. Im Krankenhaus droht aber auch die Infektionsgefahr durch jeden Zugang. Die anfängliche Isolierung der Neuaufnahmen soll deshalb nach Möglichkeit durchgeführt werden. Leider aber sind ihr nur gar zu häufig bald Grenzen gesetzt. Bei ungünstiger Witterung kommen ja wenige Kinder zum Eintritt, die nicht mit katarrhalischen Symptomen eingeliefert werden. So steigt denn die Gefahr um so mehr, je stärker die Fluktuation auf den Abteilungen ist*). Nicht jeder Schnupfen und jede Bronchitis ist gleich gefährdend, aber es können nach dem Stande unserer heutigen Kenntnisse auch nicht die Fälle bestimmt werden, denen eine hohe Kontagiosität nicht zukommt. Auf die Möglichkeit, die Neuaufnahmen zunächst zu isolieren und etwa ausgebrochene Hausepidemien auf einen tunlichst kleinen Kreis beschließen zu können, muß beim Bau von Säuglingsheimen und Kinderkrankenhäusern in Hinblick auf die Grippe weitgehende Rücksicht genommen werden. Die Infektiosität der Grippe ist groß, doch ist sie aber ein-

*) Finkelstein.

zudämmen. So erkrankten Jehle alle 5 Kinder eines Saales, die in Betten lagen, alle anderen 4 aber, die im gleichen Raume, jedoch abgetrennt in Couveusen verpflegt wurden, blieben frei. Zur Isolierung der Verdächtigen hat sich das Heubnersche Boxensystem bewährt. Die Zahl der in einem Saal zu verpflegenden Säuglinge darf nicht zu groß genommen werden. Sie ist auf 10 bis 12 Kinder als Maximum zu beschränken. Geht sie darüber hinaus, so wird der Gang solcher Grippeendemien unklar und unübersichtlich, da ihre Anfangsstadien oft überaus unscharf sind. Sie ist nicht leicht zu beherrschen. Obwohl sie mit am ersten in ihrer Kontagiosität erkannt und demgemäß mit am frühesten aus dem großen Begriff des Hospitalismus ausgeschält wurde, ist sie die Infektion, die auch heute noch auf den modernen Säuglingsstationen jährlich ihre Opfer fordert. Sie gewinnt überall dort um so größere Bedeutung, wo die Kinder noch nicht sachgemäß und den modernen Erfahrungen der Säuglingshygiene entsprechend untergebracht werden konnten. In solchen Räumen bedarf es zum Zustandekommen der Infektion nicht des Kontakts mit anderen Kranken. Die Luft ist hier so bakterienreich, daß die Bedingungen gegeben sind, die im Experiment das Eindringen der Bakterien in die Luftwege mit dem Respirationsstrom erwiesen haben.*) Dort werden manche Abteilungen nie frei von diesem gefährlichen Gast, der sonst wohl mit dem Herbst und Winter einzieht, sie aber wieder verläßt, wenn Licht und Luft im Sommer ausgiebig in die Krankenräume eindringen. So schleppen sich diese Endemien monatelang hin. Die Arbeiten von Weiß, Jehle, Hoffa, Torday usw. zeigen, wie bald hier, bald da ein einzelnes Kind erkrankt, wie zeitweise gehäuft Kinder neu erkranken und wie sehr sich der einzelne Fall bis zur völligen Genesung hinzieht. Gerade in dem chronischen Verlauf und dem hierdurch bedingten Größerwerden der Ausbreitungsgelegenheit liegt die Schwierigkeit der Beherrschung der Grippe auch im modernen Säuglingsspital. So findet man heute wie vor ca. 10 Jahren in allen den Berichten, die wirklich Rechenschaft über die Tätigkeit der Säuglingsstationen ablegen, daß die Grippe den Kindern häufig zum Verderben wurde. Am klarsten tritt diese verderbliche Rolle, die die Grippe nach wie vor spielt, dort hervor, wo aus gleichen Anstalten mehrfach im Laufe der Jahre über die Krankenbewegung berichtet wird. Es ist dies u. a. zu ersehen aus den Aufsätzen der Kinderabteilung der Charité, der Universitätskinderklinik in Wien und des Säuglingsheims in Dresden**).

Die Säuglingsstation des Kinderkrankenhauses zu Leipzig hat erheblich unter der Grippe zu leiden. Ihre Hauptabteilung hat in einem kleinen Zimmer zu 3 Betten nur ein einziges Fenster nach Süden. Die Hauptfront liegt nach Osten, wo ein hohes Schulgebäude einen großen Teil des Lichtes fortnimmt. Ihr größter Saal liegt nach Norden. — Die beigegebenen Kurven 1—11 demonstrieren den

---

*) Ficker, Hesse, Paul, Nenninger.

**) Finkelstein-Salge, Peters-Schloßmann-Schloßmann, Welde, Jehle-Sperk.

Ausbruch einer endemischen Grippe um die Wende des November-Dezember 1910. Von den 13 im Saal zusammenliegenden Kindern erkrankten 8 mit hochgradigen katarrhalischen Symptomen, denen sich in den meisten Fällen intestinale zugesellten. 3 Säuglinge starben. Auch die weniger befallenen Kinder zeigen Temperaturspitzen. Dasselbe ist auch bei den betroffenen Kindern vor und nach der gemeinsamen Erkrankung zu beobachten. Die vorausgehenden Fiebererscheinungen sind aber nur auf geringwertige, andere grippale Affektionen zu schieben, nicht auf die später einsetzende foudroyante Infektion. Diese wurde durch das Pflegepersonal eingeschleppt. Im Nasenrachensekret fanden sich Staphylokokken und Streptokokken. Eine ähnliche Infektion befiel im September 1907 unter 18 Kindern 10 Kranke der Station. 7 starben. Sie verlief wesentlich chronischer und zeichnete sich durch stark spastischen Husten aus. Im Sputum fanden sich wenig zahlreiche Diplokokken.

Im späteren Alter tragen die Schulen viel zur Verbreitung der der Grippe bei.

Die Krankenzahl der Hausendemien ist naturgemäß meist eine kleine. Die größte Ziffer hat Ballin mit 68 Fällen. v. Torday zählt 18, Luzatto 11, Jehle 5 Kranke auf. Die Grippe kann aber auch die Bedeutung einer allgemeinen Infektionskrankheit erlangen. Dann wächst die Zahl der Befallenen. Die größte derartige Epidemie, die mit Berücksichtigung der bakteriologischen Befunde beschrieben wurde, ist die von Dunn und Gordon mit 162 Fällen. Die Publikationen betreffen freilich hauptsächlich Erwachsene. Curschmann hatte während seiner Pneumokokkeninfluenza 77 solcher Krankenhausinsassen und sah außerhalb des Spitals zur selben Zeit viele gleiche Fälle. Auch die von Ruhemann und durch v. Jacksch berichteten Erkrankungen gingen mit einer großen Allgemeinverbreitung ähnlicher einher. Auch muß ein Teil jener vor der großen Pandemie von 1889/90 beschriebenen Influenzaepidemien wohl als Grippe angesehen werden. Freilich sind sie mangels der bakteriologischen Diagnostik nicht mit Sicherheit abzutrennen. Von der Influenza unterscheiden sich die Grippeepidemien durch ihr Gebundensein an die rauhe Jahreszeit und durch ihre Beschränkung auf einen immerhin nur kleinen Teil der Bevölkerung. Sie flammen nicht so auf wie die Influenza, erreichen nicht wie diese innerhalb weniger Wochen ihren höchsten Krankenstand, um dann unter Hinterlassen einer gewissen Immunität ihren pandemischen Zug anderen Orts fortzusetzen. Unter solchen Gesichtspunkten hat man auch schon frühzeitig erkannt, daß man offenbar infektiöse Katarrhe zweierlei Natur unterscheiden müsse. Man hat sich deshalb bei der Aufstellung der zeitlichen Folge der Influenzaepidemien auch stets bemüht, nach dem epidemiologischen Verhalten die Massenerkrankungen an Grippe auszuscheiden. Leichtenstern ist geneigt, u. a. die von Kormann für Koburg 1878, von Seifert 1883 in Würzburg und die von Zülzer 1886 in Berlin beobachteten Fälle von Influenza vera für Influenza nostras = Grippe zu halten. Gleiches wird vielleicht zutreffen für die von Soltmann in Breslau 1886 gesehenen Erkrankungen. Ein größeres neueres Material der bakteriologischen Ära liegt nicht vor, und so bedarf es noch der weiteren Untersuchung, wie weit die Grippe als Infektionskrankheit und als epidemische Erkrankung größeren Umfangs Allgemeinbedeutung hat.

Außer dieser Verbreitungsweise, bei der die Verschleppung von einer Infektionsquelle klar zutage liegt, sieht man aber doch immer wieder eine Reihe anderer Fälle, wo es schwer fällt, eine solche Übertragung anzunehmen. In ihnen liegt es sehr viel näher, den Ausbruch der Krankheitssymptome in Verbindung zu bringen mit einem jener Faktoren, die man als schädigend bei den **Erkältungskrankheiten** von jeher angenommen hat. So notwendig es ist, in erster Linie die rein infektiöse Genese dieser Katarrhe zu betonen, so lehren gewisse Tatsachen doch, daß außer der eigentlichen Infektion noch andere Umstände zum Ausbruch der Erkrankung beitragen können. Besonders wird es auffällig, daß einzelne Individuen außerordentlich häufig auch innerhalb kurzer Zeit von derartigen Leiden befallen werden. Vielfach wird man sich vorzustellen haben, daß diese Wiedererkrankungen nicht aus einem neuen Ansteckungsherde stammen, sondern daß ein Neuaufflammen der alten Infektion stattgefunden hat. Ein solches Wiederaufflackern der Katarrhe ist auf Säuglingsstationen besonders häufig zu sehen, wenn einzelne sehr kalte Nächte in eine Periode gleichmäßig sonniger Tage mittlerer Temperatur fallen, wie sie am Eingang und am Ende der milderen Jahreszeit ja nicht selten sind. Heubner sah das gleiche bei ungenügender Funktion der Zentralheizungen. Die klinische Beobachtung macht es durchaus glaubhaft, daß solche Rezidive auftreten im Gefolge von einseitigen Abkühlungen. Ein Teil der Versuche, im Experiment solche Erkrankungen hervorzurufen, wie sie gewöhnlich der Schädigung durch Erkältung zur Last gelegt werden, ist allerdings ergebnislos verlaufen, obgleich sie rigoroser waren, als die Gelegenheit zur Erkältung je im täglichen Leben ist. Ein anderer Teil ist aber voll gelungen*). Danach sind die krankmachenden Ursachen in der reflektorischen Hyperämie und Hypersekretion zu suchen, die an den inneren Schleimhäuten auf die Abkühlung der äußeren Körperoberfläche folgt. Auf dem Boden dieses Reizzustandes und vielleicht auf einer damit einhergehenden Störung der Schutzkräfte der Schleimhaut entwickeln sich dann ungehemmt sekundär die bereits normalerweise spärlich auf ihnen vorhandenen Bakterien. Sie bringen dann durch ihre Lebensvorgänge die lokalen Krankheitssymptome wie die Allgemeinerscheinungen zuwege. Auch dafür gibt das Tierexperiment Unterlagen, daß wir in der mit Ruß verunreinigten Luft**), in Nebel und Regen mit Recht Hilfsursachen für den Ausbruch der Erkrankung erblicken können. Der Erkältung kommt somit nicht so sehr als primäre Krankheitsursache Bedeutung zu, als wie vielmehr eine disponierende und auslösende Rolle. Veranlassende Momente liegen weiter in einer schlechten Hygiene des Kindes, wie sie bedingt ist durch ungenügende Wartung und Pflege und in ungeeigneten Wohnungsverhältnissen.

Während die Influenza sich in ihrer epidemischen Ausbreitung nie an die Jahreszeiten kehrt, ist die Grippe eine ty-

*) Lode, Kißkalt, Dürck.
**) Dürck.

Tabelle 1.

Verteilung der katarrhalischen Erkrankungen auf die verschiedenen Kalendermonate.

	Absolute Zahlen und Prozentsätze der Zugänge in den einzelnen Monaten			
	nach Kassowitz Durchschnitt der Jahre 1880—1884		nach Homburger für 1895	
	absolute Zahl	Prozentsatz	absolute Zahl	Prozentsatz
Januar	53	8,9	47	7,2
Februar	44	7,4	63	9,6
März	85	14,3	96	14,8
April	90	15,2	53	8,1
Mai	80	13,5	59	9,0
Juni	54	9,1	49	7,5
Juli	36	6,1	39	5,9
August	27	4,5	36	5,5
September	18	3,0	31	4,9
Oktober	26	4,4	43	6,5
November	39	6,6	83	12,7
Dezember	40	6,8	55	8,4
	592		654	

pische Saisonkrankheit des Winters. In die Zeit der schroffen Temperaturschwankungen und des feuchten, naßkalten Wetters mit bedecktem Himmel fällt eine außerordentliche Häufung der katarrhalischen Erkrankungen des Respirationstractus auch bei den Kindern. Im Sommer sinkt mit der vermehrten Sonnenscheinmenge ihre Zahl auf ein Minimum. Dieses Verhalten ist damit erklärt worden, daß die gehäufte Gelegenheit zur Erkältung nicht ausgeheilte Infektionen während der kalten Jahreszeit zu immer erneuten Rezidiven aufflammen läßt. Durch die verlängerte Krankheitsdauer des Einzelfalles wird eine größere Zahl Infektionsträger geschaffen, die durch Weitergabe ihrer Erkrankung die Gesamtzahl der Erkrankten immer weiter anschwellen läßt. Deshalb tritt der Zusammenhang zwischen Witterung und Erkrankung besonders in größeren, zusammenfassenden statistischen Aufstellungen zutage, während bei Berücksichtigung der individuellen Verhältnisse deutlich wird, daß der Ausbruch der Erkrankung sowohl von der Infektion wie von dem Wetter abhängig sein kann.*) Diese Acerbation kommt sowohl an den Morbiditäts- wie an den Mortalitätszahlen der Kinder zum Ausdruck. Im Sommer stehen sie bei uns ganz unter dem Einfluß der Erkrankungen des Intestinaltractus, im Herbst und Frühjahr wesentlich unter dem der Katarrhe der Respirationswege. Das Anschwellen kann so groß sein, daß es einen Frühjahrsgipfel in der Kurve der Säuglingssterblichkeit hervorbringt.

Die überaus große Bedeutung dieser Erkrankungen wird durch die **Mortalitätszahlen** beleuchtet. Im 1. Lebensjahre folgen in der Statistik die Todesfälle infolge Erkrankungen der Atmungsorgane direkt denen

*) Ruhemann.

Tabelle 2.

Verteilung der katarrhalischen in bezug auf andere Erkrankungen.
(Nach Homburger.)

Verteilung nach dem Lebensalter

Lebensalter	Krankenzahl überhaupt	Katarrhal. Erkrankungen absolute Zahl	Katarrhal. Erkrankungen Prozentsatz
0—4 Wochen	104	7	6,7
2—3 Monate	314	53	16,8
4—6 „	268	78	29,1
7—12 „	428	160	39,7
13—18 „	531	132	37,4
19—24 „		67	
1 Jahr	1114	298	26,7
2 Jahre	531	199	37,4
3 „	261	66	22,9
4 „	171	35	20,4
5 „	131	15	11,4
6 „	546	12	7,5
7 „		13	
8 „		7	
9—12 „		9	

durch „die Magen-Darmkatarrhe und Atrophie der Kinder". Unter besonderen Verhältnissen können ihre Werte sogar die der Ernährungsstörungen erreichen*). Im späteren Alter ist ihre Rolle als Todesursache noch hervorragender, entsprechend dem Zurücktreten der Krankheiten des Intestinaltractus. Die **Morbiditätsverhältnisse** werden durch die Berichte großer Polikliniken dargestellt. Luzatto gibt für Wiener Verhältnisse an, daß sich innerhalb von 5 Jahren unter 42966 ambulant behandelten Kindern 5966 = 11,5 Proz. mit akuten Erkrankungen der Respirationsorgane fanden; Homburger zählte in Berlin unter 2754 Kranken 654 = 23,7 Proz. Schon Neugeborene erkranken sehr häufig unter Niesen. Mit dem 2. Lebenshalbjahr nimmt die Empfänglichkeit immer mehr zu, so daß sie um die Jahreswende und im 4. und 5. Quartal ihren Höhepunkt erreicht. Man hat dieses Verhalten damit erklärt, daß mit dem Größerwerden der Bewegungsfreiheit des Kindes die Gelegenheit zur Infektion immer mehr wächst und daß zur Steigerung bis zum Gipfel besonders der Beginn des Kriechens und Laufens mit der ihn begleitenden Schmutzinfektion besonders beiträgt**). Nach dem 2., besonders aber nach dem 5. Jahre fällt die Empfänglichkeit schnell auf die Höhe der späteren Altersstufen ab. Nach dem 6. Jahre sind schwere Fälle nur selten. Es sind meist die Lokalerkrankungen und Abortivformen wie beim Erwachsenen. Gegen die endemische Grippe zeigen alle Kinder unter 3 Jahren eine besondere Empfindlichkeit, während für die Influenza eine sehr geringe Beteiligung der Säuglinge im 1. Halbjahr festgestellt ist. Diese Beobachtung ist zu wiederholt gemacht worden, als daß man annehmen könnte, diese Im-

*) Berend.
**) Feer, Volland, v. Dusch.

Tabelle 3.

Verteilung der katarrhalischen Erkrankungen auf die verschiedenen Altersklassen.

im Alter von	Unter 1000 mit Katarrh behafteten Kindern fanden sich nach Kassowitz	nach Homburger
0—6 Monaten	201	211
7—12 „	175	245
13—18 „	155	202
19—24 „	114	100
Im 1. Jahre	376	456
„ 2. „	269	302
„ 3. „	121	100
„ 4. „	83	54
„ 5. „	35	23
„ 6. „	31	19
„ 7. „	23	20
„ 8. „	23	11
„ 9. „	17	13 (9.—12.)
„ 10. „	9	
„ 11. „	6	
„ 12. „	7	

munität gegen Influenza sei nur eine scheinbare und beruhe nur auf der Abgeschlossenheit dieser Kinder von der Außenwelt. Darüber kann allerdings kein Zweifel sein, daß auch unter Säuglingen echte Influenzaendemien beobachtet werden*). Für die gewöhnliche Grippe aber kann nach der Verbreitung unter Krankenhausinsassen nur gesagt werden: die Säuglinge sind außerordentlich empfänglich für sie. Bei Einschleppung erkranken sehr häufig sämtliche im gleichen Saale verpflegten Kinder. Die Kontagiosität der Einzelinfektion ist freilich verschieden. Bronchitis- und Schnupfenkranke sind zwar fast stets auf diesen Stationen vorhanden, aber die epidemieartige Ausbreitung und das Überspringen auf andere sind doch glücklicherweise immer nur vereinzelt. Eine Nichtempfindlichkeit der Kinder kann für dieses verschiedene Verhalten kaum in Betracht kommen. Wie weit es in der verschiedenen Pathogenität und Virulenz der Erreger liegt, läßt sich bisher nicht sagen.

Ebenso ist die Letalität der jüngsten Kinder bei weitem am größten. Auch sie schwankt in den einzelnen Epidemien außerordentlich. Von den Streptokokkeninfektionen v. Tordays starben unter 18 Kranken 6, bei den Pneumokokkeninfektionen Luzattos war das Verhältnis 11 : 4 und bei den Erkrankungen durch Micrococcus catarrhalis hatte Jehle bei 5 Kindern keinen Toten, Dunn und Gordon starben von 162 Fällen 16 Kranke.

Arbeitet man die Todesursachen jener Kinder durch, die nach Ausschaltung der ersten 10 Tage auf den Stationen sterben, so sind es fast ausschließlich sekundäre Infektionen, die den Exitus herbeiführen. Unter ihnen stehen die grippalen Erkrankungen mit an erster

*) Spiegelberg.

Tabelle 4.

Sterbefälle in Bayern 1893—1902 auf 100000 männliche und weibliche Personen bzw. Lebendgeborene (nach Prinzing).

Es starben im Alter von	unter 1 Jahr		1—2 Jahren		2—5 Jahren		5—10 Jahren		10—15 Jahren	
	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.	m.	w.
an Influenza	44	38	24	23	6.4	5.9	1.8	2.1	1.1	1.6
an Bronchitis	1950	1701	654	640	107	106	16	16	2,5	2.7
an croupöser Pneumonie . .	497	422	408	375	72	71	18	18	8,1	8,6
an anderen Entzündungen der Lungen und des Rippenfells	934	843	501	503	63	63	11	12	4.1	4,5
an anderen Entzündungen der Atmungswege	128	107	49	50	7,1	7.8	1.5	1,5	1.7	1.1
an Krankheiten der Atmungsorgane überhaupt	**3553**	**3111**	**1636**	**1591**	255.5	253.7	**48.3**	**49,6**	17.5	18.5
an Krankheiten des Magens	320	270	30	34	5,5	7.1	2,0	2.3	1.2	2,0
an Darmkatarrh der Kinder	6203	5330	325	312	22	23	—	—	—	—
an Magen-Darmkrankheiten überhaupt	**6523**	**5600**	**355**	**346**	27,5	**30,1**	2,0	2,3	1,2	2,0
Gesamtsterblichkeit aller Todesursachen	27777	23487	5017	4952	1223	1202	**384**	**399**	226	266

Stelle. **Hat man jetzt den größeren Teil der Ernährungsstörungen beherrschen lernen und jene, vor allen septischen Infektionen, so bleiben die infektiösen Katarrhe der Luftwege noch von den Schädigungen übrig, die früher im Begriff des Hospitalismus zusammengefaßt wurden. Durch ihre große Kontagiosität können sie auch heute noch die Einzelpflege zur erfolgreicheren vor der klinischen und der Massenverpflegung machen.** Die explosiven Ausbrüche der Masseninfektionen sind durch geeignete Isolierungen zum Teil wohl zu beherrschen. Die erkrankten Kinder sind aber nur zu häufig vor dem letalen Ausgang der Erkrankung nicht zu bewahren. Gerade für die Grippe hat der Pfaundlersche Satz ex alimentatione erkranken die Kinder, ex infectione sterben sie, bis zu einem gewissen Grade Berechtigung. Bronchopneumonien, Mischinfektionen und Nachkrankheiten bringen sie zum Exitus. Andererseits vermittelt sie aber auch nur wieder den letalen Ausgang, indem sie zu den alten neue Störungen des Ernährungsvorganges hinzufügt. Aus der großen Rolle heraus aber, die gerade diese Infektionen spielen, ist es so schwer, Kriterien anzugeben, nach welchen das Material geordnet werden soll, wenn es sich um irgendwelche Vergleiche auf einem Gebiete der Säuglingsheilkunde, z. B. der Säuglingsernährung handelt. **Gelingt es, in modernen Räumen und bei hinreichender Isolierungsmöglichkeit die Infektionen weit einzuschränken, so wird der Erfolg solcher Anstalten ein viel weitergehender sein als alter unzweckmäßig gebauter Institute.** Eine nicht kleine Zahl stellen diese Kranken unter den Toten, die, in extremis eingeliefert, schon nach kurzem auf der Station sterben. Auch in der Mortalitätsstatistik der Säuglingskrankenhäuser stehen die Todesfälle in-

folge Erkrankung der Respirationsorgane nach den Ernährungsstörungen an zweiter Stelle.

Erst bei dieser klinischen Behandlung von kranken Säuglingen wird man sich der großen Bedeutung, welche diese Erkrankungen annehmen können, voll bewußt, wie sehr auch schon die allgemeinen statistischen Aufstellungen der Todesursachen dafür sprechen. In der ambulanten Behandlung imponieren sie nicht so sehr. Hier sind es meist primäre Erkrankungen älterer Kinder oder jüngerer in gutem Kräftezustaud, die nur die Bedeutung vorübergehender interkurrenter Zufälle haben. Hier wird die Lage meist erst bei den schwergeschädigten Rachitikern ernst. Diese resistenzlosen Individuen zeigen schon das schnelle Weitergreifen der lokalen Prozesse der Nase und des Rachens auf die tieferen Luftwege und den häufigen letalen Ausgang, der auf den Säuglingsstationen leider gar zu häufig ist. Auf den Krankenabteilungen sind naturgemäß auch alle jene leichten Fälle alltäglich, die kaum den Allgemeinzustand des Kindes beeinflussen. Daneben werden aber diese Erkrankungen in ihrem Verlauf und Ausgang so ganz wesentlich modifiziert durch die Dürftigkeit des Krankenmaterials, das sich auf solchen Stationen anhäuft. Wer den Verlauf vieler Einzelerkrankungen vor sich hat, wie er durch die kurvenmäßige Darstellung besonders dem Gedächtnis eingeprägt wird, oder wer eine größere Reihe solcher Kurven durchsieht, wie sie den modernen Publikationen aus dem Gebiete der Säuglingsheilkunde beigegeben werden (ich verweise besonders auf den II. Teil des Finkelsteinschen Lehrbuches), der weiß, wie sehr diese Kinder unter dem Einfluß gerade dieser Erkrankungen stehen. Nur zu häufig finden sich in solchen Kurven durch die Grippe veranlaßt Fieber, Durchfall und Gewichtssturz. Sie zeigen, wie sie doppelt schädlich wird durch ihre häufigen Rezidive. So beeinflußt die Grippe in ganz einseitiger Weise den Einzelausgang der Ernährungsstörung eines Säuglings wie den Gesamterfolg der Säuglingskrankenanstalten. Neuerdings ist durch die Fortschritte in der Erkenntnis der Ernährungsstörungen und besonders durch die Lehre Finkelsteins von der alimentären Intoxikation auch die Grippe in ein neues Licht gesetzt. Ihre Diagnostik ist um vieles sicherer geworden. Früher war man viel leichter bereit, bei Temperatursteigerungen Fieber auf eine katarrhalische Affektion zu schieben, oder aber man nahm eine infektiöse Erkrankung des Intestinaltractus an, wo vielmehr wohl eine solche der Respirationswege*) vorlag. Es ist ja der Ausgang von Erkrankungen der Atmungsorgane vom Magendarmkanal sichergestellt, aber bei weitem häufiger lösen parenterale Infektionen intestinale Symptome aus. Das gilt besonders von der Grippe im frühen Kindesalter. Auch Fälle, die nur mit geringen katarrhalischen Erscheinungen einhergehen, müssen als solche aufgefaßt werden. Ohne daß der Katarrh der Luftwege besonders hervortritt, bekommen die Säuglinge mehr oder weniger veränderte und vermehrte Stühle, verfallen außer-

*) Epstein, Spiegelberg, Czerny-Moser, R. Fischl, Mensi und Mya.

ordentlich schnell und kommen in kurzer Zeit im Kollaps zum Exitus. Solche intestinalen Formen können epidemieartig wie die katarrhalische Grippe auftreten. Sie haben mit die Unterlagen für die Anschauung gegeben, welche in der Milchverderbnis die Ursache der Ernährungsstörungen suchte. Wer den Ausbruch derartiger Erkrankungen gleichzeitig bei mehreren Kindern eines Saales gesehen hat mit ihren schweren Symptomen seitens des Allgemeinbefindens, des Sensoriums und des Magendarmkanals, dem ist eine derartige Annahme ohne weiteres naheliegend und wahrscheinlich. Diese Erkrankungen ähneln in der Tat einer Infektion oder Intoxikation mit verdorbenen Nahrungsmitteln.

Im allgemeinen gesprochen, kann man sagen, daß die Grippe ein großes, einheitliches **Krankheitsbild** darbietet. In diesem treten drei Haupttypen hervor, die katarrhalische, die intestinale und die nervöse Form. Bei den älteren Individuen lokalisiert sich meistens die Erkrankung und äußert sich besonders durch die katarrhalischen Symptome des Schnupfens und der Pharyngitis, bei den jüngeren pflegen sich dazu intestinale Erscheinungen wie Erbrechen und Durchfälle zugesellen oder auch das Krankheitsbild zu beherrschen. Rein nervöse Formen treten ziemlich zurück, doch machen sie sich in der beträchtlichen Stimmungsänderung der Kranken immer mehr oder weniger bemerkbar. Bei leichteren, weniger virulenten Infektionen, besonders bei älteren Individuen, sieht man eine größere Reihe ähnlicher Krankheitsbilder zur gleichen Zeit. Doch schon Schnupfenepidemien sind bei Säuglingen nicht jederzeit gleichwertig. Sind sie das eine Mal harmlos, so führen sie ein andermal unter pyämischen Erscheinungen zu einer größeren Reihe von Todesfällen. Was die Beobachtung mehrerer solcher Massenerkrankungen lehrt, das zeigt auch die Untersuchung einer großen Reihe von Einzelfällen. Das klinische Bild der Grippe wird bei aller Einheitlichkeit der großen Züge durch die Variation und Kombination der Symptome der einzelnen Organsysteme ein ganz außerordentlich wechselndes und mannigfaltiges. Erkrankungen, die nachweislich aus derselben Infektionsquelle gleichzeitig entstehen und gleicher Genese sein müssen, nehmen einen durchaus verschiedenen Verlauf. Nicht nur die einzelnen Altersklassen reagieren verschieden, sondern auch jedes Einzelindividuum kann in seiner besonderen Form erkranken. Diese Variabilität wird besonders auffällig, wo die Kranken gleichzeitig und örtlich nebeneinander verpflegt werden. Das Krankheitsbild, das die Kinder einer infizierten Säuglingsabteilung bieten, ist ein überaus gestaltenreiches. Wir sehen einen verschiedenen Verlauf der Fieberkurve, von der ephemeren Spitze bis zum protrahierten septischen Fieber, wir haben diffuse Katarrhe des Gesamtrespirationstractus oder nur geringe Rötung und Schwellung der Rachenorgane, profuse Durchfälle stellen sich bei dem einem Kinde ein, während sich beim anderen keinerlei Störung der Ernährungsfunktion zeigt. Überall im Beginn, Ablauf und Ausgang tritt die größte Änderungsfähigkeit hervor. Nur das ist konstant, daß bei den

jüngeren Kindern überall der Verlauf weit schwerer zu sein pflegt als bei älteren von entsprechendem gleichen Allgemeinzustand. In das frühe Säuglingsalter fällt daher die Mehrzahl der schweren Pneumonien und jene Formen der intestinalen Grippe, welche der Dysenterie und dem Brechdurchfall so ähnlich werden. Wie verschieden die einzelnen Fälle sind, das wird schon klar bei der gewöhnlichen Darstellung des Ablaufs in Kurven, die doch nichts anderes geben kann als nur eine allgemeine Charakterisierung. Die beigegebenen Kurven sind wohl besonders instruktiv, da der größte Teil dieser Kinder unter dem gleichen schonenden Einfluß der Ernährung mit Eiweißmilch steht und so die Nahrung als schädigender Faktor in weitem Maße ausgeschaltet ist. Solche Beobachtungen weisen aber darauf hin, daß der Grund zu dieser Veränderlichkeit des Krankheitsbildes nicht nur in der Verschiedenheit der Infektion nach Art des Erregers, dessen Virulenz und dem Ort seines Angriffspunktes gesehen werden darf. Er muß mehr noch in dem Zustand des betroffenen Kindes gesucht werden. Brustkinder zeigen im allgemeinen eine größere Widerstandsfähigkeit als Flaschenkinder. Einseitige Ernährung mit Kohlehydraten setzt die Immunität außerordentlich herab. Die ganz jungen Säuglinge sind resistenzloser als die älteren. Die konstitutionell geschädigten reagieren auf den Infekt in viel schwererer Weise als die normalen*). Durch vorausgegangene gleiche Infektionen wird gerade bei der Grippe eine sehr hervortretende Neigung zur Wiedererkrankung gesetzt. Moro meint einen Teil dieser Verschiedenheit der Erkrankung, wie sie sich beim jungen Kinde im Gegensatz zum älteren, besonders auch in dem sekundären Weitergreifen des primären Lokalprozesses auf die tieferen Teile der Luftwege zeigt, mit der Erscheinung der Anaphylaxie erklären zu können. Infolge der wiederholten Erkrankung entwickelt sich ein Zustand von besonders lokaler Empfindlichkeit. Der Lokalprozeß ist zwar intensiver, zu einer Ausbreitung auf die tieferen Teile kommt es aber bei der späteren Erkrankung nicht mehr im Gegensatz zur ersten.

Die Einzelheiten des klinischen Bildes beim **älteren Kinde** unterscheiden sich nicht wesentlich von den gleichen Erkrankungen des Erwachsenen. Der Katarrh der Luftwege ist die typische Form der Grippe für diese Altersstufe. Auf die gewöhnlichen Erscheinungen nehmen die Lehrbücher der Kinderheilkunde genügend Rücksicht. Meist setzt er mit Unbehagen, Frösteln und Fieber bis zu 39° unter Erkrankung des Nasopharynx ein, greift mehr oder weniger tief in die Bronchien, es stellt sich Husten ein und ein seröses, später schleimig-eitriges Sekret wird entleert. Nach spätestens einer Woche sind die wesentlichen Krankheitssymptome verschwunden. Für die Kinder nach dem fünften Jahre wäre es fast unnötig, diese Symptome der Rhinitis, Pharyngitis und Bronchitis im Begriff der Grippe zusammenzufassen, wenn nicht der Zusammenhang mit gleichen Erkrankungen bei anderen Individuen be-

*) Czerny.

stände und der fließende Übergang zu den schweren Formen der frühsten Altersstufen. Zu diesen gibt aber die Verbindung auch die größere Unlust der Kinder, ihre Abgeschlagenheit, der Appetitmangel und die Schlaflosigkeit.

Ungewöhnlich ist am häufigsten die Art des Hustens. Er ist oft recht quälend und nimmt nicht selten den Charakter von einzelnen, wohlabgesetzten Anfällen an. Mit seinem Würgen und Pressen, seiner Cyanose und Unruhe wird er echten Pertussisanfällen durchaus ähnlich. Doch fehlt stets das für den Keuchhusten so charakteristische Ziehen und Krähen. Diese Art zu husten wird immer wieder bei einzelnen Kindern beobachtet wie zeitweise auch bei fast allen Kindern der gleichen Epidemie. Unter dem spastischen Husten leidet der Kräftezustand erheblich. Häufig wird die Entscheidung, ob Pertussis vorliegt oder nicht, so schwierig, daß lediglich der kürzere Verlauf der Erkrankung die Diagnose Grippe klären kann. Bezeichnend ist es, daß früher in Frankreich sich Grippe und Keuchhusten unter der Bezeichnung Coqueluche deckten. Jedenfalls lassen solche Beobachtungen die Ansicht Czernys über den Keuchhusten in der Richtung gerechtfertigt erscheinen, daß Pertussis mehr ein klinischer Begriff als eine Krankheit einheitlicher Genese ist. Die Beobachtungen, die für und wider diese Theorie geltend gemacht sind, vervollständigen in erwünschter Weise das Bild der Grippe*). Wie beim Husten so werden auch Niesparoxysmen gesehen. Fieber spricht für Grippe, da es ihr selten fehlt, während es im katarrhalischen Stadium des Keuchhustens meist vermißt wird. Ähnliche Schwierigkeiten hinsichtlich der Differentialdiagnose, hier gegenüber der Diphtherie, machen jene Fälle, die mit Membranbildungen auf der Nasen- und Rachenschleimhaut einhergehen, sowie jene Form der akuten Laryngitis, die als Pseudocroup beschrieben wird. Nachdem einige Tage Schnupfen bestanden hat und das Kind unter Wohlbefinden ins Bett gegangen ist, erwacht es nach einigen Stunden Schlafes mit allen Zeichen hochgradigster Atemnot und Erstickungsgefahr wie bei Stenosierung des Larynx. Nach längerer oder kürzerer Dauer (Stunden) schwindet das ganze beängstigende Krankheitsbild unter Schweißausbruch völlig. Nach ruhigem Schlaf erwacht am Morgen ein gesundes Kind. Conjunctivitis ist häufig. Kommen hierzu oder zu Anginen noch Erytheme, die nicht selten sind, so wird auch die Entscheidung gegen Masern oder Scharlach zu treffen sein. Schwere verschleppte Fälle mit Vortreten intestinaler Symptome erinnern zuweilen an Typhus. Schließlich ist besonders gegen Tuberkulose noch jene Form abzugrenzen, die als protrahierte und chronische Influenza zuerst von Filatow beschrieben ist. Seine Diagnose stützt sich allerdings nicht auf den bakteriologischen sondern den klinischen Befund. Er sah besonders bei Kindern, die bei einem allgemein verbreiteten Katarrh in ihrer Familie miterkrankt waren, einzelne Individuen danach nicht wieder voll gesunden. Anstatt daß in zirka einer Woche die Krankheitssymptome schwinden, haben diese

*) E. Müller, Welde.

Kinder noch weiter bis zu 3 Wochen, in schweren Fällen 3—5 Monaten Fieber, das zwischen 37,0 und 38,0—38,5 schwankt. Er wird begleitet von allgemeiner Mattigkeit, Gliederschmerzen und gelegentlich von etwas Husten und Schnupfen. Frösteln und Schweißausbruch geht mit den Temperaturschwankungen einher. Die Dauer dieses Zustandes zu bestimmen ist kaum möglich, doch ist die Prognose im allgemeinen gut. Ruhemann und besonders Franke beschreiben unter der gleichen Nomenklatur bei Erwachsenen Krankheitsformen, die sich durch alle möglichen Hyperästhesien der Haut, der Schleimhäute und des Nervensystems auszeichnen und die gewöhnlich als neurasthenische Beschwerden gelten. Franke glaubt, daß die sogenannte „Schulanämie“ der Kinder zum großen Teil in dieses Bild der chronischen Influenza, der „Influenza-Neurasthenie“, zu rechnen sei. Auch er gründet die Diagnose Influenza nur auf den klinischen Verlauf bzw. auf die Anamnese seiner Kranken. Jedenfalls sind die Fälle nicht selten, die den Formen Filatows nahe stehen. Die katarrhalischen Symptome wollen nicht recht schwinden und ohne daß sonstige eigentliche Krankheitserscheinungen festzustellen sind, zieht sich die völlige Rekonvaleszenz lange hinaus und die Kinder bleiben unlustig und müde.

Hiermit ist aber offenbar die **Variationsmöglichkeit** der Grippe des älteren Kindes noch nicht erschöpft. Ihr Bild ist noch viel wechselnder und offenbar mit von einem Genius epidemicus abhängig. So beobachtete Trumpp in München während des Herbstes 1910 innerhalb 6 Wochen 37 Kinder. Von diesen entsprachen nur 7 dem Bilde der echten Influenza. Die übrigen erkrankten unter geringen subjektiven Beschwerden, nachdem sie morgens noch gesund gewesen waren, mittags mit Appetitlosigkeit und bekamen am Nachmittag Fieber von 39—40°. In 1—2 Tagen schwand dieses aber schon in einem Drittel der Fälle, bei dem Rest unter Remissionen in 2—3 Tagen. Schon nach mehrstündiger Bettruhe hatten die Kinder überhaupt kein Krankheitsgefühl mehr und waren entgegen dem gewöhnlichen Verhalten Influenzakranker durchaus zugänglich und gutwillig. Es bestand etwas Obstipation und geringer Husten mit geringer Rachenrötung und leichter teigiger Schwellung der Submaxillardrüsen als einzigem objektiven Befund. Das Hüsteln verlor sich erst nach zirka 8—14 Tagen. In 14 Fällen erkrankten nach 1—3 Tagen Inkubation fast sämtliche Hausgenossen. Bei 8 Kranken wurde vergeblich nach Influenzabacillen gesucht. Liegt hier offenbar eine Erkrankung vor, die man als sehr gutartige Grippe ansprechen kann, so war die Epidemie Dunn und Gordons ausgezeichnet durch die mannigfaltigen Komplikationen. Dabei standen ihre Kranken zum Teil schon in dem resistenzfähigeren Alter des Erwachsenen. In 49 Fällen wurden scarlatiniforme Exantheme gesehen, 9mal Hämaturie, 10mal Paresen, 15mal Krämpfe. Der Verlauf war oft so schwer, daß eingehende differentialdiagnostische Überlegungen angestellt werden mußten, um Typhus, Cerebrospinalmeningitis und Scharlach auszuschließen. Besonders die Kinder erkrankten in dieser bösartigen Weise. Daneben liefen Fälle mit den gewöhnlichen katarrhalischen Symptomen der Grippe.

Die Krankheitsdauer betrug eine bis vier Wochen. Die Epidemie herrschte vom Januar bis Mitte April.

Beim **jungen Kinde** und beim **Säugling** variiert wie schon hervorgehoben das Bild besonders nach dem Alter und dem individuellen Zustande. Immerhin ist aber die katarrhalische Form auch hier die eindeutigste und am meisten hervortretende. Mit dem fallenden Alter treten aber auch ihre Symptome immer mehr zurück, so daß bei den jüngsten Säuglingen besonders die intestinalen Erscheinungen das Bild beherrschen.

Sie setzt ein mit Symptomen seitens des Nasopharynx, dem Angriffsort der Infektion. In vielen Fällen bleibt der Prozeß auf die Nase sowie auf den Nasenrachenraum beschränkt. Trotzdem wechselt das einzelne Krankheitsbild ganz ungemein. Unlust und Appetitlosigkeit sind meist die ersten Zeichen, gleichzeitig oder einen halben bis einen Tag später erfolgt der Aufstieg der Temperatur in das Febrile. Eine leichte Behinderung der Atmung, die sich in etwas Schniefen und der Andeutung einer eben schnarchenden Respiration kenntlich macht, sowie der veränderte Klang des Schreiens weist auf den lokalen Prozeß hin. Die Rachenorgane selbst erscheinen mehr noch geschwollen als gerötet. Je nach Beteiligung der einzelnen Teile und des Stadiums der Erkrankung entleert sich ein seröses, eitriges oder eitrig-schleimig-sanguinolentes Sekret von dünn- bis zähflüssiger Beschaffenheit. Es exkoriiert Naseneingang und Oberlippe oder trocknet ein und verstopft als feste Borken die Luftzufuhr. Menge und Art des Exsudates sind in den einzelnen Fällen sehr verschieden. Häufig bleibt es bei der einfachen Schwellung der Schleimhaut, andere Male ist die Sekretion im Nasenrachenraum so profus, daß der Säugling die größte Mühe hat die Luftwege zur Atmung frei zu halten. Die Kissen sind durchtränkt von den Flüssigkeitsmengen. Die Kinder sind in ständiger Unruhe und versuchen durch Räuspern und Würgen die Schleimmassen fortzuschaffen. Die Atmung ist sehr erheblich erschwert, der Schlaf dadurch gestört, es kommt zum Aufschrecken und zu asphyktischen Anfällen. Das Allgemeinbefinden leidet erheblich, sowohl als Folge des lokalen Prozesses als wie offenbar durch die Infektionserreger selbst. Hervorstechend ist besonders der oft ganz auffällige Appetitmangel.

Erklärung zu den Kurven 1—14.

An den oberen Rand sind die Stuhlbezeichnungen gestellt.

Es bedeutet:

- I = normaler Stuhl
- { = zerfahrener Stuhl
- + = schleimiger Stuhl
- × = blutig-eitriger Stuhl
- o = Fettseifenstuhl
- — = dünnwässeriger Stuhl

Dann folgt:

- (dünne Zackenlinie) = die Temperaturkurve
- (dicke Zackenlinie) = die Gewichtskurve
- (Stufenlinie) = die Nahrungsmengen

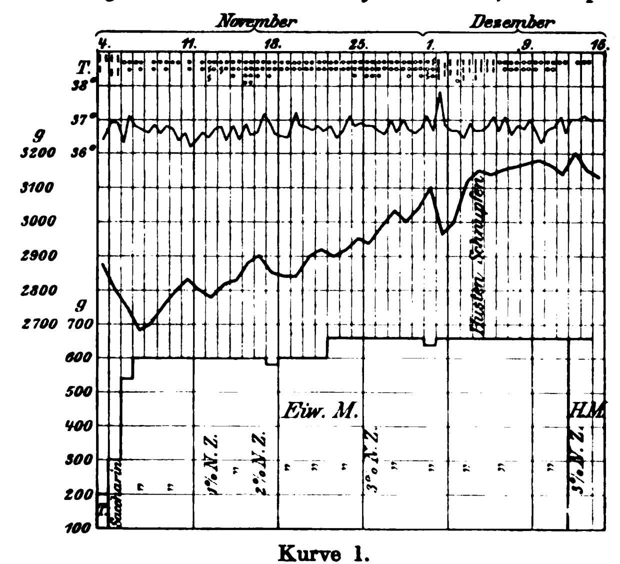
Bei der Nahrung bedeutet:

Eiw. M. = Eiweißmilch	*M. S.* = Malzsuppe
A. M. = Ammenmilch	*T.* = Tee
H. M. = Halbmilch — Wasser ohne Zucker	*Z.* = Rohrzucker
Mi. M. = Milch + 5% Mehlsuppe ää	*S.* = Saccharin
N. Z. = Soxhlets Nährzucker	*G.* = Gemnese.

Kurve 1—11: Säuglingsgrippe, katarrhalische Form, meist begleitet von intestinalem Symptomenausbruch um die Wende November/Dezember.

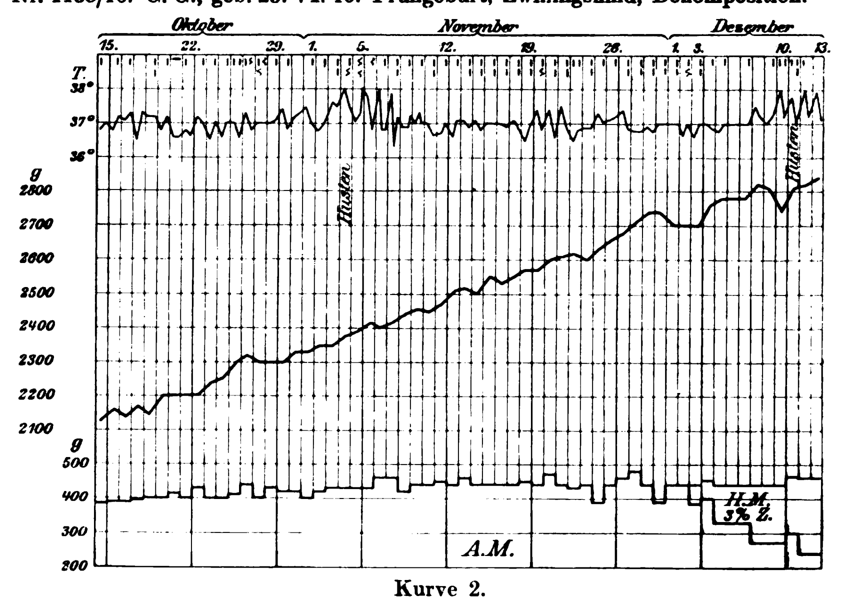
Kurve 12—14: Rein intestinale Grippe, Ausbruch am 10. September.

Nr. 1634/10. G. B., geb. 24. VII. 10. Kohlehydratschaden, Dekomposition.



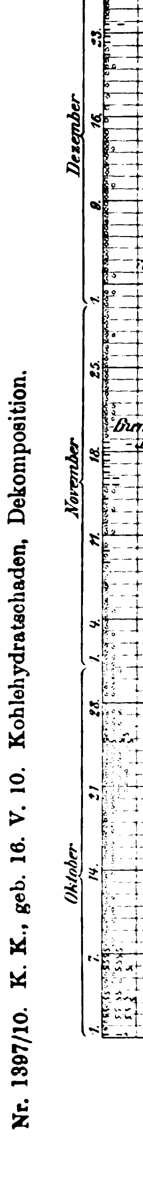
Kurve 1.

Nr. 1135/10. G. G., geb. 23. VI. 10. Frühgeburt, Zwillingskind, Dekomposition.



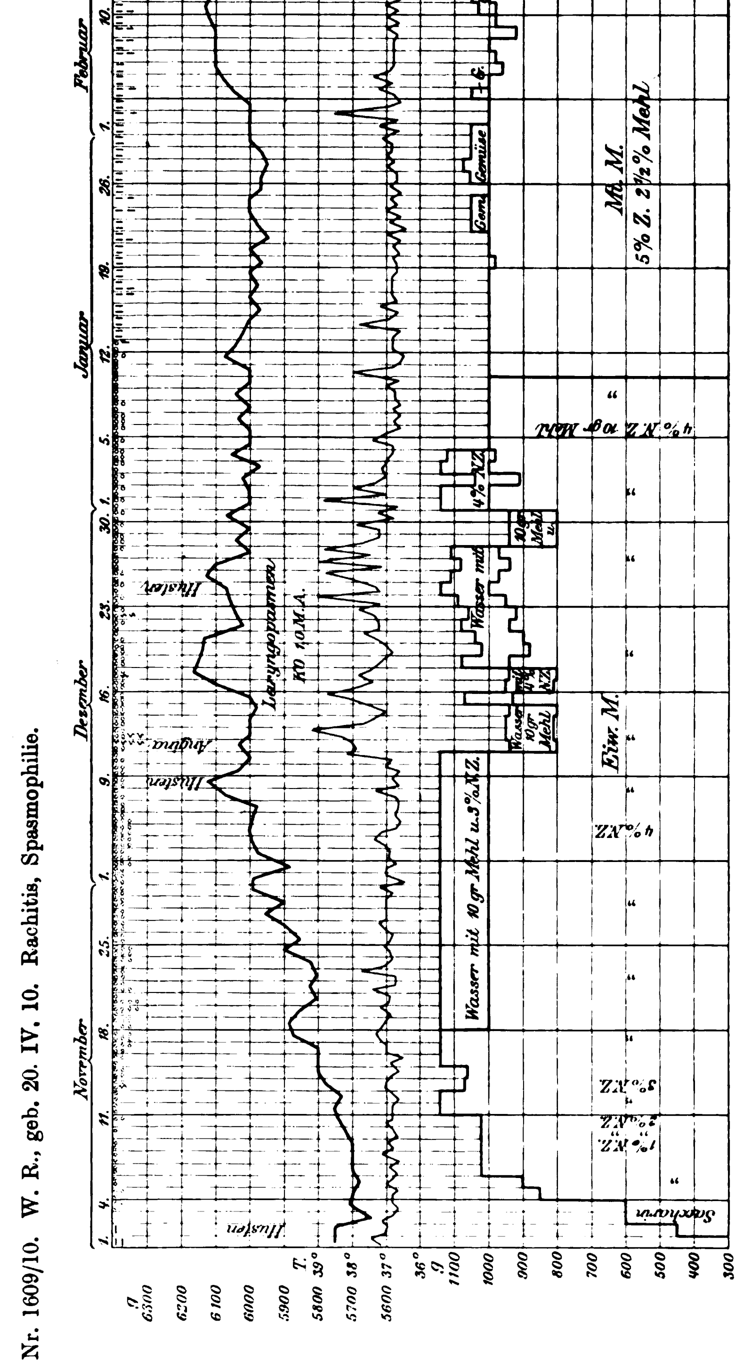
Kurve 2.

Nr. 1397/10. K. K., geb. 16. V. 10. Kohlehydratschaden, Dekomposition.



Kurve 3.

Nr. 1609/10. W. R., geb. 20. IV. 10. Rachitis, Spasmophilie.



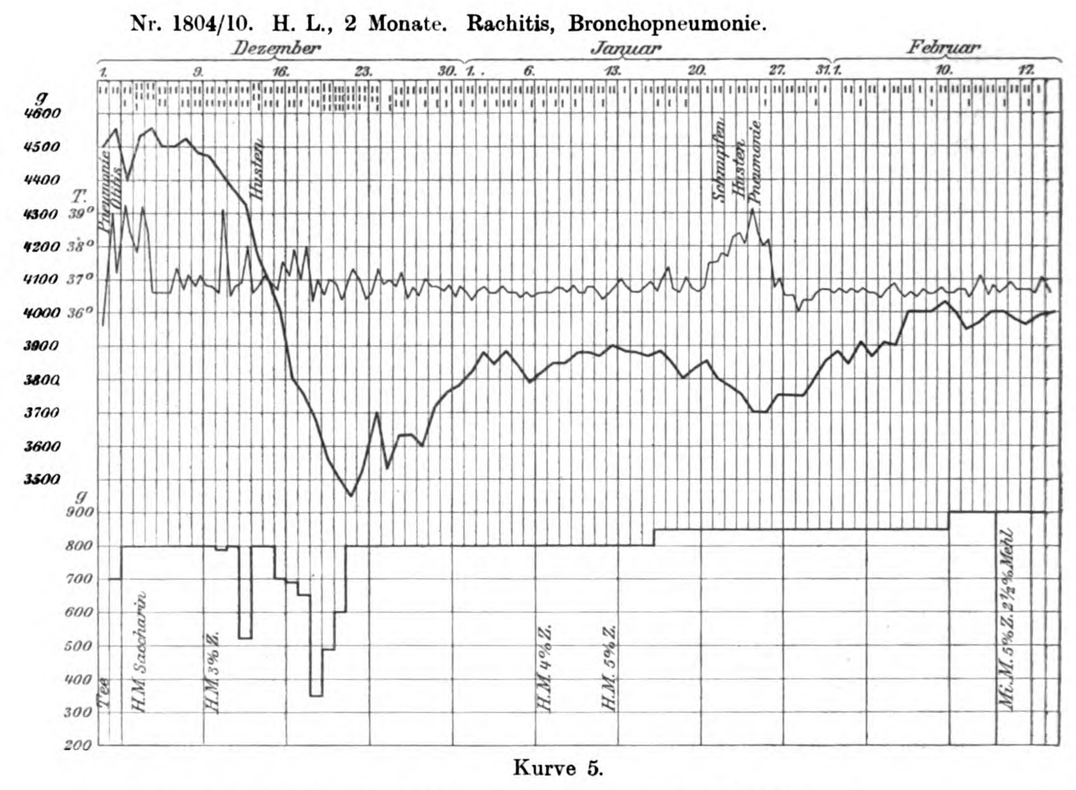
Kurve 4.

Fieber ganz irregulärer Art begleitet diese Symptome. Der häufigste Verlauf ist wohl der, daß die Differenzen der Abend- und Morgentemperatur einfach größer und ungleichmäßiger werden und leicht febrile Abendspitzen auf fast subnormale Morgenremissionen folgen. Häufig leitet ein hochfebriler Anstieg solche späteren flackernden Temperaturen ein, andere Male werden die Schwankungen so groß, daß ein intermittierendes Fieber wie bei Pyämie resultiert*). Auch ein Verlauf, der eine verkürzte Typhuskurve darstellt, ist nicht selten. Diesen beiden letzten Formen, die sich meist länger als eine Woche hinziehen, steht das Gegenteil der einzigen ephemeren, hohen Spitze zuweilen gegenüber. Bei hinfälligen Kindern schließlich kann die ganze Erkrankung verlaufen, fast ohne daß überhaupt ein Ausschlag an der Temperaturkurve erfolgt. Die Form des pyämischen Fiebers hat eine günstige Prognose, wie denn die Erscheinungen seitens des Nasenrachenraumes nur sehr zum Teil sich decken mit der Reaktion des Allgemeinzustandes. Es ist besonders hervorzuheben, daß auch scheinbar unbedeutende Lokalprozesse ganz abgesehen von den drohenden örtlichen Komplikationen zu den schwersten Allgemeinsymptomen führen können. Vor allem ist auch von ihnen aus ein Weitergreifen auf die tieferen Teile zu befürchten. Seltner als das Fortschreiten des Prozesses von oben nach unten ist die primäre Lokalisation der Grippe auf Trachea, Bronchien und Lungen.

Dieser schwerwiegende Umschwung im Krankheitsverlauf ist mehr aus dem Allgemeinverhalten des Kindes zu erschließen als durch Untersuchung der Organe. Wo nur die oberen Bronchialverzweigungen ergriffen sind, da hört man wohl noch die groben Geräusche über dem Thorax, und bei der Rachenuntersuchung sieht man auch das zähe schleimig-eitrige Sekret, das die Kinder unter dem quälenden Reizhusten zu entleeren trachten. Bei der tiefsitzenden Bronchitis, der Bronchiolitis und den an beide anschließenden Bronchopneumonien ist oft kaum etwas über den Lungen nachzuweisen. Die feinen Verästelungen der Bronchien sind zu sehr verlegt, als daß der Inspirationsstrom sie entfalten könnte. Wo daher nicht hochgradige Veränderungen vorliegen, ergibt die Untersuchung kaum mehr als unklare Schallverkürzungen und etwas Knisterrasseln bei tiefen Inspirationen besonders neben der Wirbelsäule. Deshalb ist es selbst für den Erfahrenen oft überraschend, einen wie ausgedehnten pathologisch-anatomischen Befund der Lungen, auch mit Infiltrationen, der Obduzent dort aufdeckt, wo nur wenige krepitierende Geräusche zu hören waren. Besonders sind es die Streifenpneumonien, von deren Größe man intra vitam nur eine unklare Vorstellung erhält. Ist schon beim größeren Kinde Auscultation und Perkussion nicht in dem Maße zu verwerten, wie sie die Klinik des Erwachsenen ausgebildet hat, so läßt sie beim Säugling noch mehr im Stich.

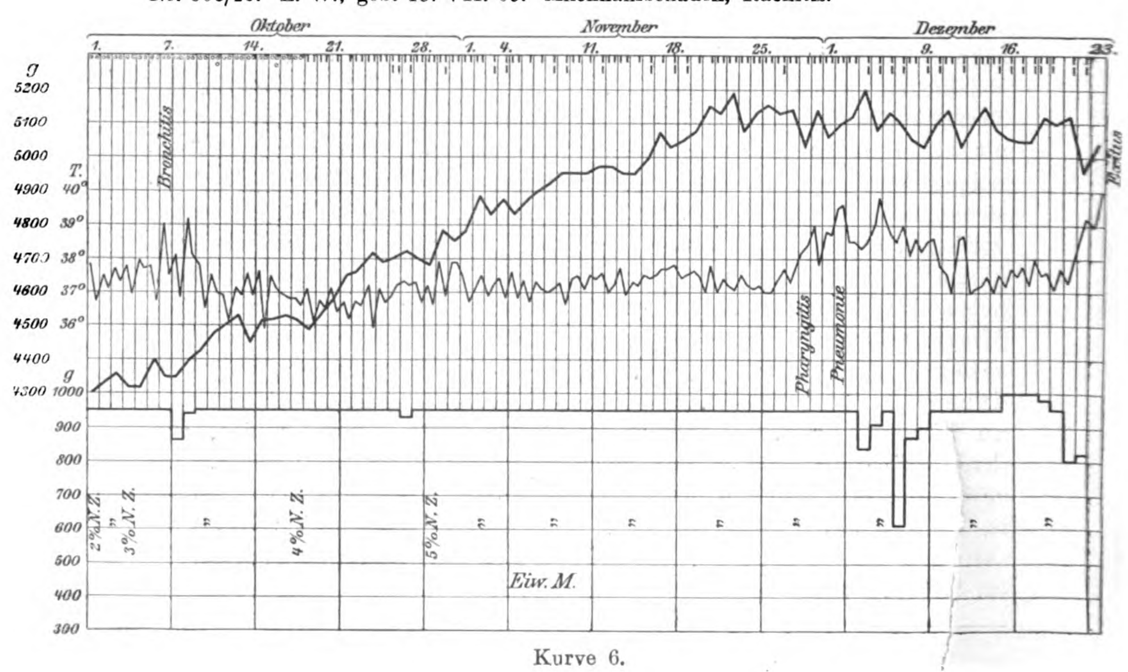
*) Finkelstein.

Nr. 1804/10. H. L., 2 Monate. Rachitis, Bronchopneumonie.



Kurve 5.

Nr. 906/10. L. W., geb. 19. VII. 09. Milchnährschaden, Rachitis.



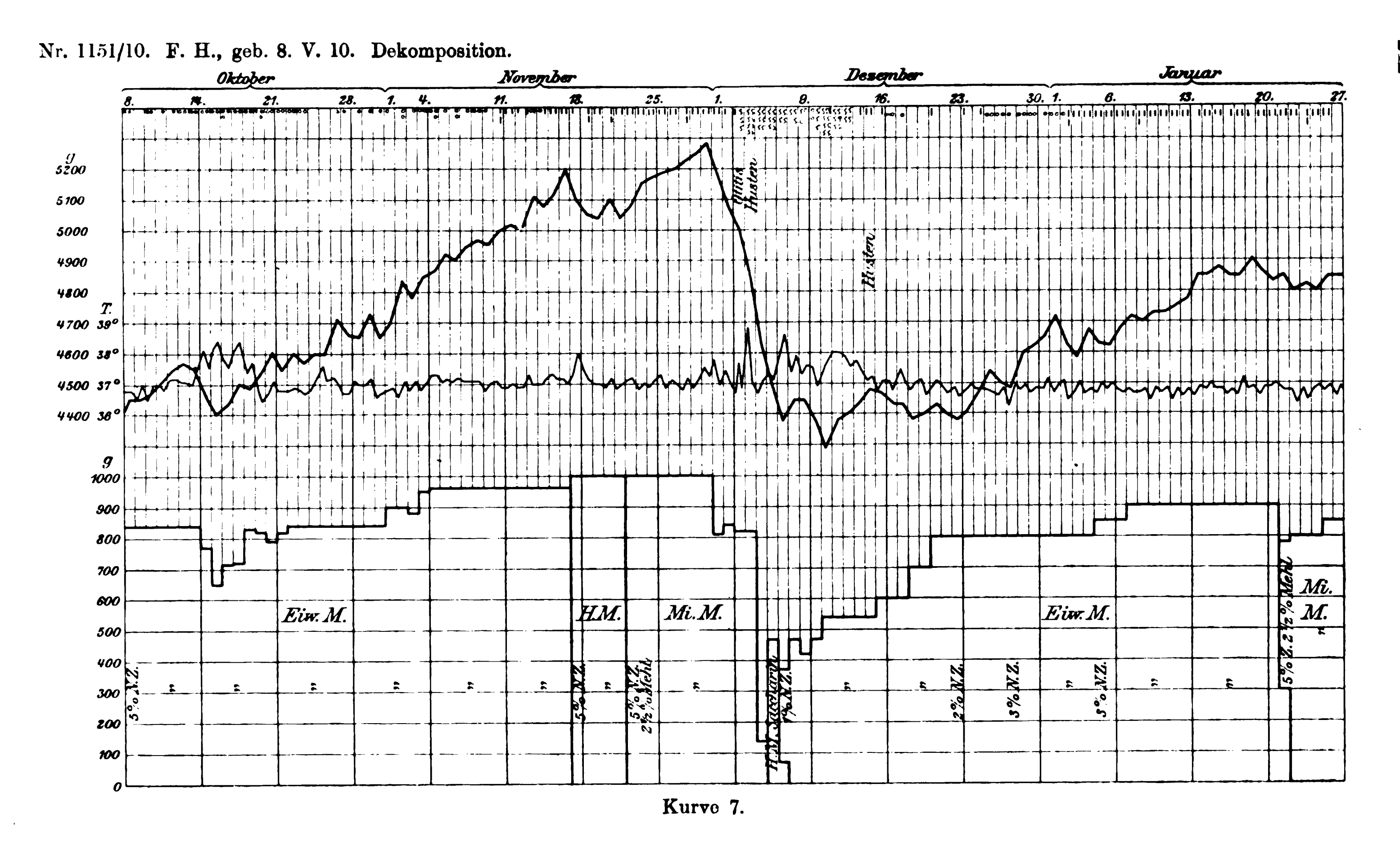
Kurve 6.

Das Tiefergreifen der Grippe auf die Lungen wird durch den schlechteren Allgemeinzustand angezeigt. Das Fieber steigt höher an und verläuft etwas gleichmäßiger in Schwankungen um 39°. Vor allem ändert sich aber der Atemtypus. Die Kranken bekommen etwas Ängstliches in ihrem ganzen Wesen. Sie sind ganz auffallend blaß, Konjunktiven, Lippen und Nägel ausgesprochen cyanotisch. Bei der nasalen-pharyngealen Dyspnoe ist die Respiration nur beschleunigt. Der Säugling, der im allgemeinen nicht versteht die Nasenatmung durch die orale zu ersetzen, versucht durch diese oft hochgradige Tachypnoe die mangelhafte Luftzufuhr auszugleichen. Beim Zutritt einer Pneumonie macht sich aber eine stärkere Wölbung des Thorax nach vorn geltend, die auch im Expirium zu erkennen ist*), da die Auxiliarmuskulatur des Schultergürtels beansprucht wird. Um den Thorax noch mehr heben und weiten zu können, wird oft der Kopf weit zurück in den Nacken geworfen. Vor allen aber tritt die für das Bestehen einer Pneumonie so außerordentlich charakteristische präinspiratorische Erweiterung der Nasenflügel, die Nasenflügelatmung auf. Auf der Höhe der Erkrankung sind die Respirationen kurz, keuchend und hochgradig beschleunigt, das Exspirium ächzend. Durch die forcierte Inspiration wird der Thorax besonders an seinen Flanken und am Ende des Sternum eingezogen. Meist besteht nur ein kurzes, unterdrücktes Hüsteln. Am Ende wird die Atmung oberflächlich und wenig ausgiebig. Schließlich versinkt der Kranke in tiefe Apathie.

Auch in der Form der genuinen fibrinösen Pneumonie tritt die Grippe beim Säugling auf. Freilich wahrt sie nicht immer diesen Charakter, sondern trägt mit Vorliebe die Kennzeichen der zentralen und der wandernden sich hinziehenden und rezidivierenden Pneumonie. Häufig mischen sich auch lobäre mit lobulären Pneumonien. Gerade durch die zeitweilige Häufung der schweren Formen der Kapillärbronchitis und der Bronchopneumonien zeichnen sich einzelne Epidemien der Grippe aus. Sie können so akut verlaufen, daß in ihnen mit die Grundlage für die plötzlichen Todesfälle im Kindesalter zu suchen ist. Vielleicht kann man in der Bösartigkeit eine besondere Rolle des jeweiligen Erregers erblicken. Heubner findet, „daß auch scheinbar primäre Fälle sehr gern in Zeitperioden sich ereignen, die durch Masern- und Keuchhustenepidemien innerhalb der nämlichen Bevölkerung gekennzeichnet sind“. Auf seine klassische Darstellung der Einzelheiten des Krankheitsbildes kann ich im übrigen verweisen. Hinzugefügt kann noch werden, daß die Grippe dort, wo sie nicht bald nach der ersten Woche ausheilt, sehr leicht chronische Formen annimmt. Dann bestehen wochenlang mit mehr oder weniger großen Einfluß auf das Gesamtbefinden leichte katarrhalilsche Symptome besonders gern von seiten des Pharynx. Von ihrer Basis brechen dann die zahlreichen Rezidive hervor. Jedem von ihnen kann die Bedeutung der Ersterkrankung zukommen. Die durch sie bedingte, lange Er-

*) Bartenstein-Tada.

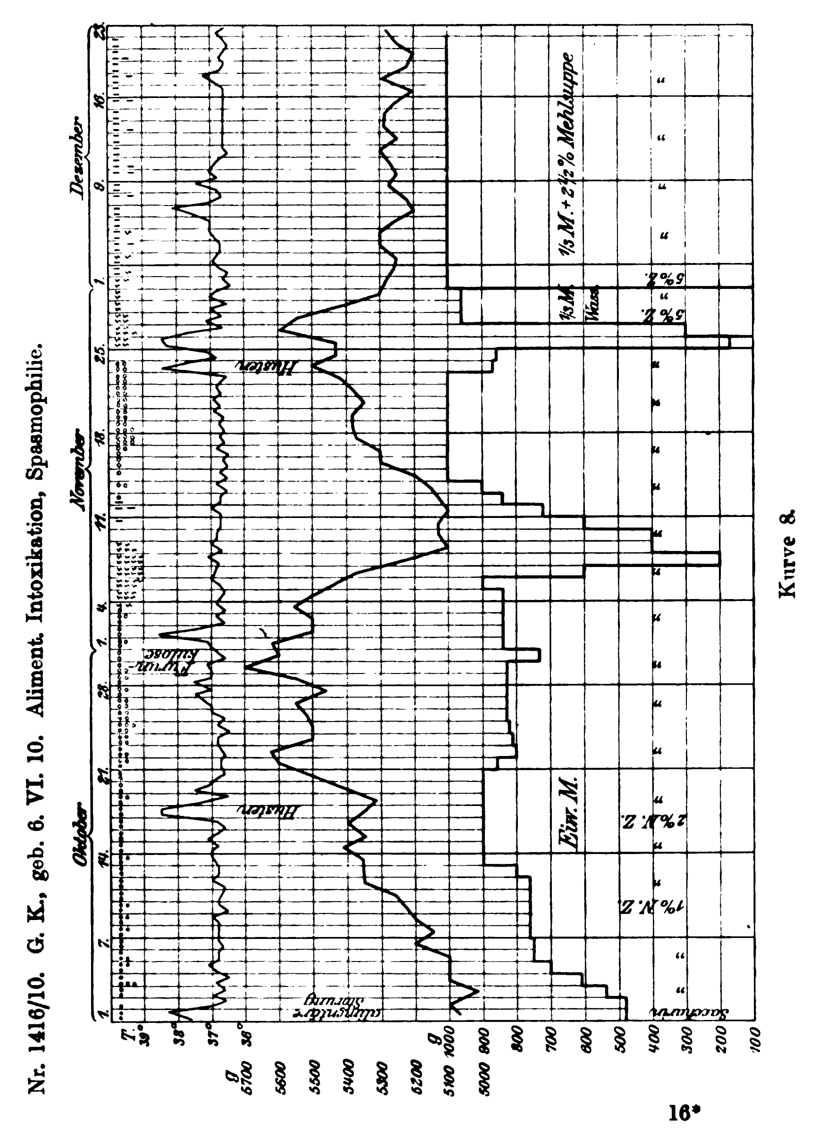
Nr. 1151/10. F. H., geb. 8. V. 10. Dekomposition.



Kurve 7.

schwerung der Respiration kann am weichen Thorax des jungen Säuglings die gleichen Deformitäten für dauernd hervorrufen, die sonst beim älteren durch die Rachitis vermittelt werden.

Zu dieser katarrhalischen Form der Grippe gesellt sich nun sehr gewöhnlich mehr oder weniger vortretende Störungen seitens des Magendarmtractus. Diese intestinale Grippe fehlt selten beim jungen Kinde und den Rachitikern. Sie ist aber auch bei dem älteren Kinde in milderer Weise bis etwa zum 5. Lebensjahr etwas recht Häufiges. Diese Magendarmstörungen pflegen um so eher hervorzutreten, je schwerer die katarrhalischen Formen sind. So begleitet sie fast stets deren ausgeprägte oder länger dauernden Fälle. Die Krankheitserscheinungen des Intestinaltractus werden denen der Respirationsorgane völlig koor-

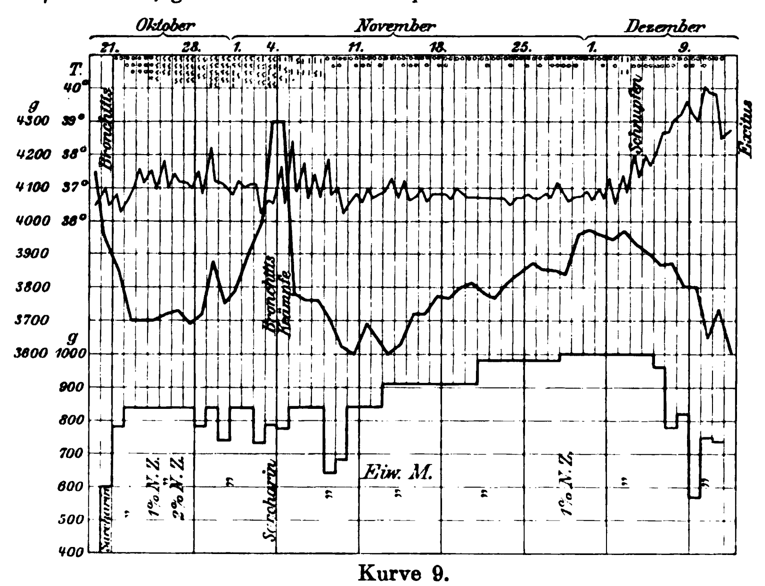


Nr. 1416/10. G. K., geb. 6. VI. 10. Aliment. Intoxikation, Spasmophilie.

Kurve 8.

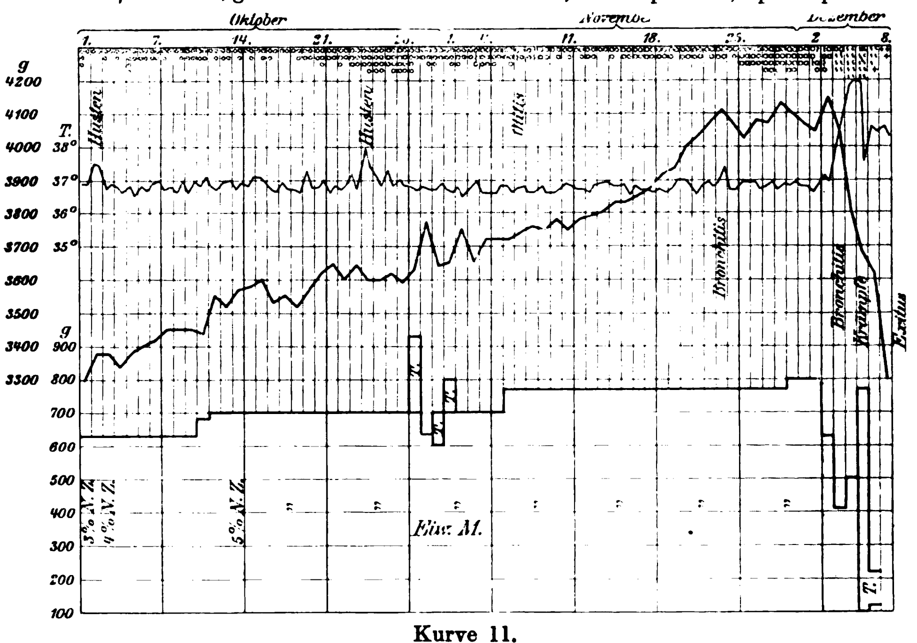
diert. So stammt die erste Gruppe der beigegebenen Kurven einer Grippeendemie, die primär rein katarrhalischen Charakters ist, in der aber sekundär die Symptome seitens des Darmes immermehr zum Ausdruck kommen. Wie bei der echten Influenza, so können sie aber auch bei der Grippe völlig in den Vordergrund treten und die alleinigen Krankheitserscheinungen sein. Der häufigste Modus der Pathogenese

Nr. 1547/10. G. F., geb. 19. II. 10. Dekomposition.



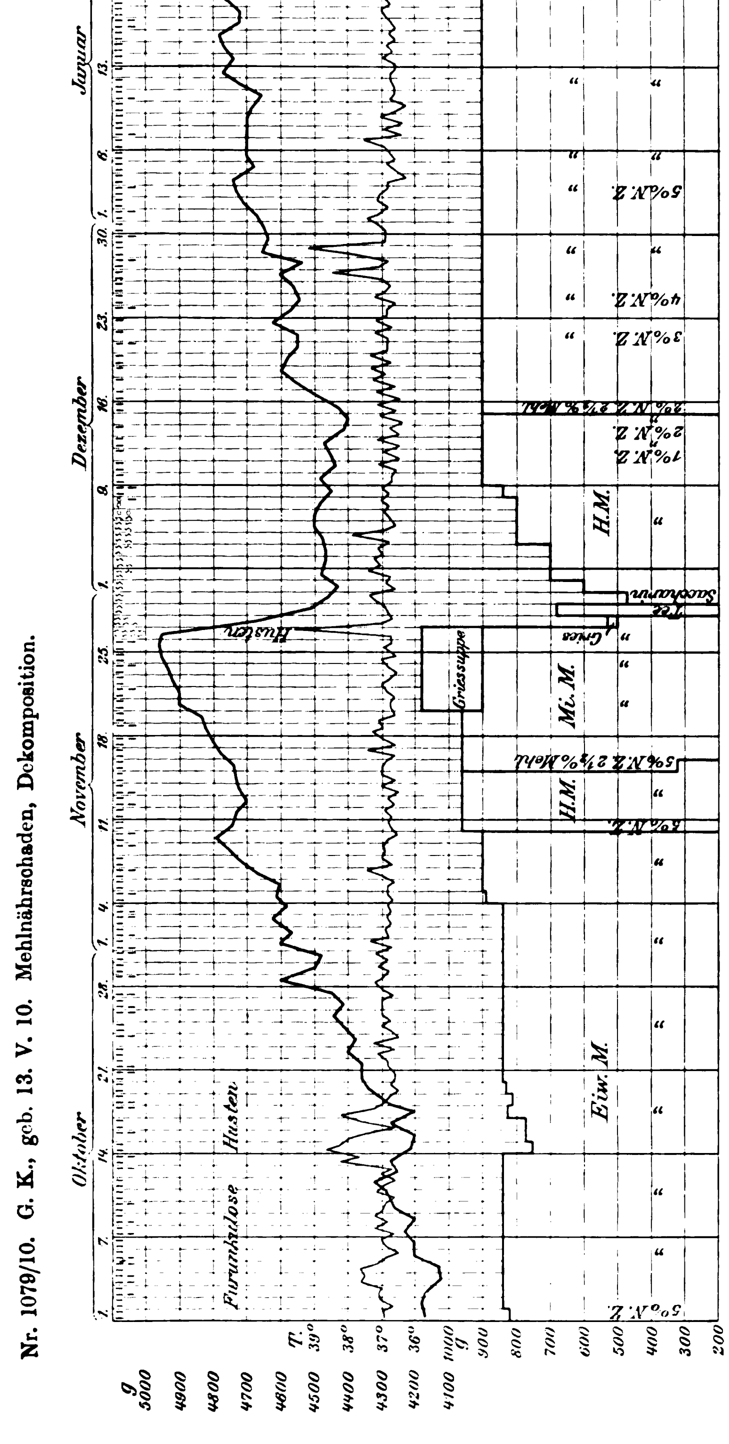
Kurve 9.

Nr. 1378/10. K. M., geb. 6. VII. 10. Mehlnährschaden, Dekomposition, Spasmophilie.



Kurve 11.

Nr. 1079/10. G. K., geb. 13. V. 10. Mehlnährschaden, Dekomposition.

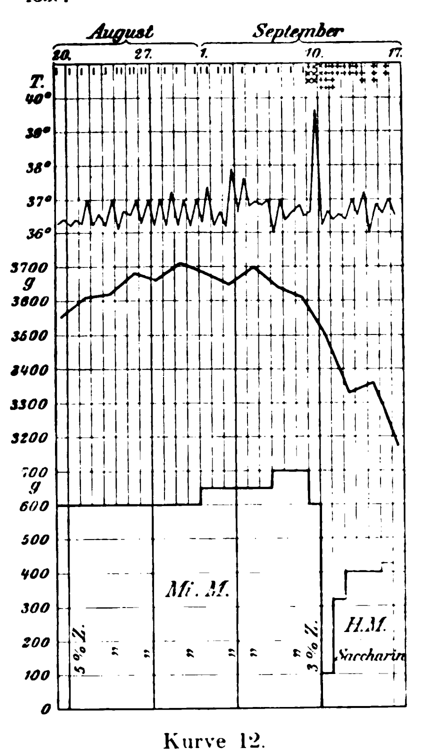


Kurve 10.

der intestinalen Grippe ist trotzdem wohl der, daß der Respirationstractus der eigentliche Sitz der Infektion ist und die Darmerscheinungen lediglich ausgelöst werden durch die in den Intestinalschlauch ausgeschiedenen Stoffwechselprodukte der Erreger. Seltener ist wohl der Magendarmtractus selbst der Ort der bacillären Ansiedlung. Beispiele dieser reinen intestinalen Form sind die Kurven der II. Gruppe.

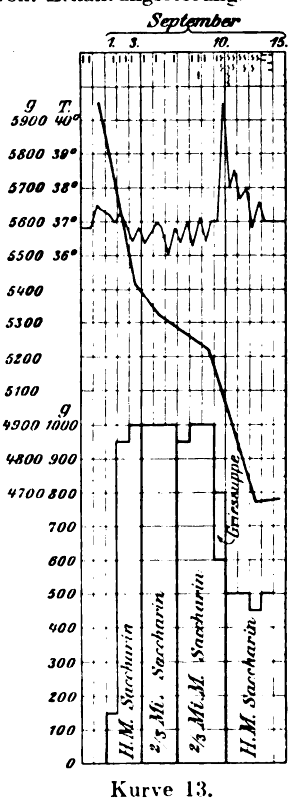
Diese Kinder waren der Restbestand von Sommererkrankungen, die wegen Platzmangels nicht auf die Säuglingsstation, sondern unter ältere Kinder gelegt worden waren. Sie lagen alle mit anderen zusammen im gleichen Saale. Die nicht mit Durchfällen erkrankten Kinder standen bis auf 5 im vorgerückten Alter, 7 von ihnen hatten gleichzeitig Katarrhe des Respirationstractus. Eins davon litt an Bronchiektasien mit sehr reichlichem Sputum, in dem massenhaft feine Diplobacillen nachweisbar waren, die Influenzabacillen ähnlich waren. Bei den befallenen Kindern bestand nur eine ganz geringe trockene Schwellung der Rachenorgane. In dem sehr spärlichen Sekret des Pharynx konnte keine besondere Bakterienart als vortretend gefunden werden. Im Stuhl war bei allen Kindern gleichmäßig im Aufstrich fast in Reinkultur offenbar dieselbe Art eines etwas plumpen Diplokokkus, der in Bouillon teilweise zu kurzen Ketten auswuchs. Daß die Infektion nicht etwa durch die verfütterte Milch übertragen war, erschien dadurch erwiesen, daß ein Fall des so äußerst empfindlichen intestinalen Infantilismus, der isoliert von den anderen Kranken in einem Einzelzimmer lag, nicht erkrankte, obwohl er die gleiche Milch weiter bekam, während deren Verfütterung die Durchfälle aufgetreten waren.

Nr. 1292/09. F. H., geb. 18. IV. 09. Chronische Ernährungsstörung, Furunkulose.

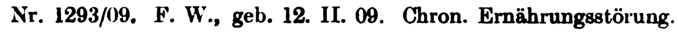


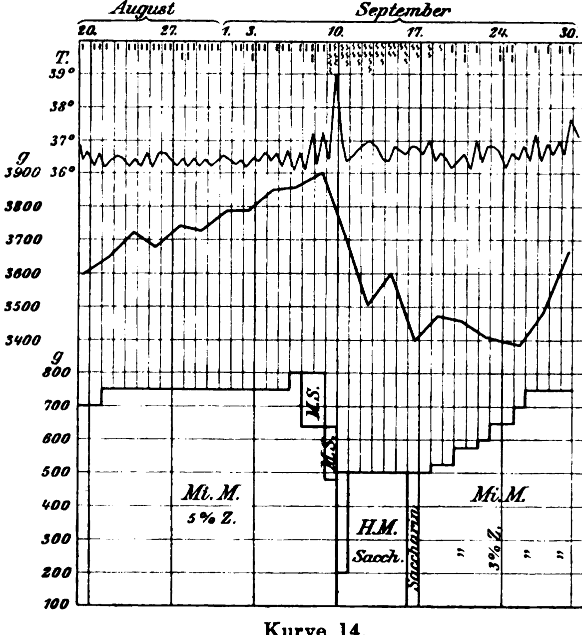
Kurve 12.

Nr. 1459/09. W. R., $3^1/_3$ Jahre. Rachitis, chron. Ernährungsstörung.



Kurve 13.


Nr. 1293/09. F. W., geb. 12. II. 09. Chron. Ernährungsstörung.



Kurve 14.

Die Kranken, die von der **rein intestinalen Grippe befallen** werden, kommen in ihrem äußeren Verhalten dem Bilde der Dekomposition mit Einschlag toxischer Symptome am nächsten. Sie werden bald außerordentlich hinfällig, liegen matt und leicht somnolent im Bett. Ihre Hautfarbe ist außerordentlich blaß, doch ohne jenes eigentümliche Kolorit anderer Magendarmstörungen zu haben. Sie bewegen die Extremitäten kaum. Diese liegen, oft hochgradig abgekühlt, gestreckt vom Rumpf ab. Nur aufgenommen schreien sie und machen einige müde Abwehrbewegungen zumal gegen die Flasche. Der Appetitmangel ist so hochgradig, daß nicht selten Zwangsfütterung notwendig wird. Bald nach der Nahrungsaufnahme erfolgt oft schubweise Erbrechen. Im Anfang ist der Leib aufgetrieben. Besonders bei der Kombination mit Lungenerkrankungen besteht ausgesprochener Meteorismus. Die Spannung des Abdomens läßt aber im Verlauf der Erkrankung immer mehr nach, so daß es matschig weich wird, während die Darmschlingen sich unter den Bauchdecken abzeichnen. Zuerst sind die Stühle stärker wasserhaltig, später mehr schleimig. Öfters werden auch unter Tenesmus zahlreiche, aber nicht große Mengen von Stühlen entleert, die schleimig-eitrige, sanguinolente Massen sind, welche die eigentlichen Kotbestandteile einhüllen oder ihnen folgen. Mikroskopisch bestehen sie aus Darmepithelien, Detritus, Fetttröpfchen. Dazu kommen massenhaft Leukocyten, rote Blutkörper, Schleim und Haufen zusammengeballter Bakterienkolonien. Kokken und Stäbchen können vorherrschend sein, oft sind alle Vertreter der Darmflora vorhanden, die bei der Ernährung mit Kuhmilch gewöhnlich sind. Wie das Vorwiegen patho-

gener Keime zu deuten ist, Finkelstein z. B. sah Pneumokokken, steht noch dahin. Einheitlich ist der Befund nicht. So besteht häufig klinisch das reine Bild der Enterocolitis, das auch durch den entsprechenden Sektionsbefund gedeckt sein kann. Ganz nach dem betroffenen Kinde ergibt sich ein überstürzter oder sehr hingezogener Verlauf, ihm gemäß ist die Reaktion der Temperatur. Sie gestaltet sich in ähnlicher und gleich wechselnder Weise wie bei der katarrhalischen Grippe. Doch sind die Kurven mit den großen Schwankungen häufiger und schwerwiegender

Katarrhalische und intestinale Grippe können sich in der mannigfachsten Weise kombinieren und sich gegenseitig beeinflussen. Bei den tiefgreifenden Erkrankungen der Lungen kommt es vor dem Tode meist nicht mehr zur Ausbildung der schwersten intestinalen Symptome. Die Stühle beschränken sich auf solche dyspeptischen und schleimigen Aussehens. Der Ausgang hängt in gleicher Weise von dem Ergriffensein beider Organsysteme ab. Die ungünstigste Prognose, die solchen Fällen zukommt, ist damit gegeben. Sie wird aber noch weiter dadurch getrübt, daß als dritter schädigender Faktor auf der Basis der infektiösen Magendarmerkrankung sich noch Störungen alimentärer Art entwickeln können. Daher hat die Diagnose besonders dahin zu streben, den Teil des Krankheitsbildes zu erkennen, der rein alimentär ist, um die funktionelle Ernährungsstörung von der lokalisierten Magendarmerkrankung abzutrennen und diese beiden Faktoren ihrer Therapie zu unterwerfen. In zweiter Linie kommt die Art des infektiösen Anteils. Für das eine wird besonders die Reaktion der Temperatur auf Nahrungsentzug oder -änderung Anhalt geben, für das andere, die Feststellung des grippalen Charakters der Infektion, wird er bei geringer Beteiligung der Nasopharynx oft noch in der schmerzhaften Schwellung der Nackendrüsen zu finden sein neben dem Nachweis katarrhalischer Affektionen in der Umgebung des Kranken.

Die **nervöse Form der Grippe** steht selten im Vordergrund der Krankheitserscheinungen. Ihre Symptome mischen sich vielmehr mit denen der anderen Formen und fehlen selten bei ihnen. Sie äußert sich vornehmlich in einer auffälligen Apathie und Hinfälligkeit, die mit hochgradiger Appetitlosigkeit einhergeht. In leichteren Fällen ist es die große Unlust, Empfindlichkeit und Schlaflosigkeit, in der das stärkere Krankheitsgefühl zutage tritt. Im Beginn der Erkrankung wie beim letalen Ausgang sind eklamptische Anfälle wie tonisch-klonische Zuckungen unter Bewußtseinstrübung oder -aufhebung nicht selten. Abzutrennen sind diese Bilder von den eigentlichen cerebralen Formen, die im Verlauf schwerer Grippeinfektionen sich durch entzündliche Reizerscheinungen der Meningen ausbilden können. Der bei ihnen vorhandene Opisthotonus ist zu unterscheiden von jener Nackensteifigkeit und zurückgebeugten Kopfhaltung, Symptome, die Lufthunger bei pulmonalen Erkrankungen und die Schmerzhaftigkeit der Nackendrüsen bei dem Hauptsitz der Infektion im Nasopharynx mit sich zu bringen

pflegen. Durch das Ergebnis der Lumbalpunktion wird die Komplikation einer eitrigen Meningitis auszuschalten sein.

Aber nicht nur in diesen einzelnen klinischen Krankheitsformen mit ihrer Variabilität in den Symptomen und in der Schwere der Erkrankung, wie sie jedes einzelne Kind treffen kann, liegt allein die Bedeutung der Grippe. Sie gewinnt noch wesentlich an Interesse durch die **Modifizierung**, die ihr Verlauf durch die Eigenheit des einzelnen Kindes erfährt. Trifft die Grippe ein vorher in seinem Allgemeinzustand wenigstens im großen und ganzen gefestigtes Individuum besonders jenseits des ersten Jahres, so wird sie meist innerhalb kürzerer Zeit überwunden werden, ohne daß das Gesamtbefinden für längere Zeit tief geschädigt wird und ohne daß Nachkrankheiten hinzutreten. Wird dagegen einer jener schwer geschädigten Säuglinge befallen, die schon eine Reihe von Ernährungsstörungen hinter sich haben, deren Hinterlassenschaft sie als ausgesprochene Macies noch an sich tragen, so bringt auch eine für das spätere Alter so geringfügige Erkrankung, wie es eine Rhinitis und eine Pharyngitis ist, beträchtlichen Schaden. Was für den ernährungsgestörten Säugling gilt, das hat auch Richtigkeit für alle ganz jungen Säuglinge, für Frühgeburten und Debile. Hier unterscheidet der Zutritt einer Grippe nur zu häufig das bis dahin zwischen gutem und schlechtem Ausgang pendelnde Schicksal definitiv zu einem letalen Ende. Alle diese Kinder nehmen in ihrer Resistenzlosigkeit gegen jede Schädigung durch Alimentation und Infektion eine Sonderstellung ein. Der ungünstige Einfluß, den die Grippe außer ihrer Eigenschaft als Infektionskrankheit auf sie hat, wirkt zunächst in der Richtung der Inanition. Durch die Behinderung der Luftgefahr infolge der Erkrankung des Nasenrachenraumes leidet die Nahrungsaufnahme. Sind die Kinder an der Brust, so sind sie gezwungen, oft abzusetzen. Dadurch haben sie vermehrte Arbeit beim Saugen, ermüden schneller und nehmen deshalb an der Brust nicht die ihnen notwendige Menge zur Deckung ihres Kalorienbedarfs auf. Es tritt ein Rückgang der Milchproduktion ein und so werden diese Nasen-Rachenkatarrhe sehr häufig die Ursache, daß auch beim besten Willen das Stillgeschäft nicht durchgeführt wird. Erst an einem Material, wo die Vorstellung einer großen Reihe junger Brustkinder nicht zu sporadisch erfolgt, sondern wie bei Empfang von Stillprämien an eine gewisse Regelmäßigkeit gebunden ist, erhält man voll einen Einblick, wie entscheidend für das Gedeihen der jungen Kinder auch die Grippe werden kann. In der ambulanten Behandlung bringen sie den Arzt in das unangenehme Dilemma, sich zu entscheiden, das erkrankte Kind den Gefahren der künstlichen Ernährung oder denen der Inanition auszusetzen. Durch alleinige Zufütterung entzieht er sich demselben nicht. Die Mechanik der Flaschenfütterung erleichtert dem Säugling die Nahrungsaufnahme, und so entscheidet er sich allein für sie. Die Brust geht ganz verloren. Der Akt der Fütterung mit der Flasche bedarf auch für sich großer

Sorgfalt, da er in Verbindung mit dem reichlicher fließenden Nahrungsstrom wie mit dem Sekret oft Hustenreiz auslöst und die Gefahr zu Aspirationspneumonien gibt. Das Eintreten einer Unternährung wird aber weiter begünstigt durch den großen Appetitmangel, das häufige Erbrechen der aufgenommenen Nahrung und die heftigen Durchfälle, die die intestinale Form begleiten. Die Inanition schädigt aber die Immunität, und so hat man gerade auf sie zurückgeführt, daß die katarrhalischen Nasenrachenerkrankungen beim ernährungsgestörten Kinde so außerordentlich häufig tiefer greifen und als Lungenentzündungen die Säuglinge zum Exitus bringen*). Beeinträchtigt die Grippe aber als Infektion an und für sich schon die ursprüngliche Toleranzbreite der Ernährung, so wirkt die Behinderung der Nahrungszufuhr, wie sie bedingt ist durch den auf den Nasopharynx und den Intestinaltractus lokalisierten Krankheitsprozeß, noch weiter in dem Sinne der Einschränkung der Ertragsfähigkeit. Mit größter Leichtigkeit befällt deshalb ein derartiges schwer erkranktes Kind zu allen den Gefahren, die die Grippe als solche heraufbeschwört, auch noch sekundär alimentäre Störungen. Nur wenn in sorgfältiger Abwägung der infektiöse und der alimentäre Anteil bestimmt wird und dadurch sowohl eine Unterernährung vermieden, als auch das individuelle Maß der tief herabgesetzten Toleranzbreite nicht überschritten wird, steht daher ein günstiger Ausgang in Aussicht. Finkelstein und seine Schüler**) betonen den Teil der Durchfälle, der als infektiöse Reizerscheinungen des Darmes aufgefaßt werden muß, als Indikation für die Reduktion der Nahrungsmengen nicht so sehr zu verwerten als wie die Notwendigkeit, den Kranken eine hinreichende Kalorienzahl zukommen zu lassen mit Einschluß von Kohlehydraten. Dieser Faktor soll noch weiter berücksichtigt werden, als es in den beigegebenen Kurven z. T. der Fall ist. Auch nach Ablauf der eigentlichen Grippesymptome bleibt, wie nach jeder Infektion, eine Störung der Ernährungsfunktion zurück, die wohl beachtet werden muß. Es werden die Rezidive so schwerwiegend, weil sie nicht nur als Infektion die Rekonvaleszenz durchbrechen, sondern auch die Besserung der Ernährungsstörung immer wieder hintan halten.

Die eigene Stellung der jungen, debilen und frühgeborenen Kinder zeigt sich des weiteren in der Häufigkeit und der besonderen Verlaufsweise der Grippe. Ihre Schleimhäute sind hochgradig empfindlich und so gibt es eine große Zahl von Frühgeburten mit schniefender Atmung. Manche Diagnose Lues wird daraufhin mit Unrecht ausgesprochen. Auch wenn hinlänglich pathologische Organerkrankungen nachweisbar sind, so markiert sich die Infektion doch nicht immer mit Fieber oder Husten. In der Temperaturkurve stehen seltener febrile Spitzen als unternormale Senkungen wie ein im allgemeinen unruhigerer

*) Berend, Rosenstern.
**) Finkelstein, Meyer, Rosenstern.

Temperaturverlauf. Auf die toxisch-infektiöse Wirkung der Grippe ist ein Teil jener Anfälle von Cyanose, Atemstillstand, Krämpfen und Collaps zurückzuführen, welche das Leben dieser Schwachen so gefährden. Finkelstein sah diese Zufälle auch bei sonst gesunden Kindern im 1. Lebensmonat. Nach ihm verlaufen auch nur in den ersten 3 Monaten primäre Grippepneumonien besonders foudroyant.

Wie schon diese jungen Kinder zur Grippeinfektion besonders disponiert sind, so neigen dazu in noch viel höherem Maße alle Altersstufen der mit **exsudativer Diathese** behafteten. Diese konstitutionelle Veranlagung setzt eine derartige Vulnerabilität der Schleimhäute des gesamten Respirationstractus, daß viele dieser Kinder außerordentlich leicht Schnupfen, Pharyngitis und Bronchitis erwerben. Manche von ihnen sind nur selten ganz frei von katarrhalischen Affektionen, ein Rezidiv folgt auf das andere, oder eine Neuinfektion bald auf die alte. Naturgemäß haben diese Erkrankungen auch bei ihnen die gleichen Folgen wie bei anderen Kindern und Säuglingen. Wahrscheinlich sind sie aber wegen der krankhaften Allgemeinkonstitution noch schwerwiegender*). Bei der exsudativen Diathese ereignen sich im Anschluß an solche Infektionen besonders häufig jene plötzlichen Todesfälle im Kindesalter. Bronchopneumonien sollen gerade mit Vorliebe diese Kinder befallen. So sind diese Katarrhe der Respirationsorgane mit einer der Gründe, welche die Gesundheit der Kinder in so schwerer Weise beeinträchtigen und ihre Aufzucht im ersten Jahre so erschweren. Die Grippeaffektionen sind aber in späteren Jahren auch Veranlassung zu schweren Erziehungsfehlern. Diese an und für sich oft schon einer neuropathischen Umgebung entstammenden Individuen werden infolge ihrer Anfälligkeit von ihrer besorgten Umgebung ängstlich vor Erkältung zu beschützen versucht. Während der Erkrankungen wird ihnen jeder Wunsch erfüllt und jeder Eigenwille nachgesehen. Daraus resultieren Kinder, die durch ihre konstitutionelle Anlage physisch und psychisch minderwertig sind und auf dem Umweg über ihre Grippeerkrankungen noch mehr dazu gemacht werden. Es bedürfen aber gerade sie einer besonders zielbewußten Erziehung, weil auf der Basis der exsudativen Diathese und der mit ihr verbundenen neuropathischen Konstitution sich bestimmte Neurosen seitens des Respirationssystems im Kindesalter entwickeln können. Bei ihnen gibt die außerordentliche Häufung der Katarrhe besondere Gelegenheit zu ihrer Erwerbung. Ist Czerny schon geneigt, den Keuchhusten als eine katarrhalische Affektion der Luftwege aufzufassen, die ihre eigentümlichen Charaktere nur durch die neuropathische Konstitution des betreffenden Kindes erhält, so ist eine solche Neurose vor allem das Bronchialasthma. Auf seinen Zusammenhang mit der exsudativen Diathese ist in der letzten Zeit mit Nachdruck erneut hingewiesen worden**). Vielleicht zählen hierher auch noch manche

*) Lederer.
**) Langstein.

Fälle von Pseudocroup. Wie ausgeprägte Asthmaanfälle bei Kindern in Krankenhäusern selten zur Entwicklung kommen, so werden dort auch diese Zustände in ihren als typisch beschriebenen Auftreten nicht beobachtet.

Gesteigert empfindlich für die Grippe sind auch anämische und skrophulöse Kinder.

Machen bei der exsudativen Diathese bisher nicht ganz faßbare Momente, vielleicht sind es die direkten Schädigungen durch die Produkte der häufigen Infektionen und die Residuen ihrer Wirkungen an den Organen, diese Kinder besonders widerstandsunfähig, so liegen bei der **spasmophilen Diathese** greifbarere Unterlagen für deren große Letalität vor. Bei ihr wird die Grippe durch das krankhaft veränderte Nervensystem zu einer unter Umständen ganz schwer wiegenden Komplikation. Die abnorme Reaktion des spasmophilen Kindes auf eine so leichte Infektion, wie es doch immerhin gewöhnlich Nasenrachenkatarrhe sind, drückt sich häufig in steilstem Aufschnellen der Temperatur bis zur Hyperpyrexie aus. Hochgradige Erregung oder tiefe Benommenheit wechseln. Die Atmung ist jagend. Es treten Konvulsionen auf. So entstehen höchst beunruhigende Krankheitsbilder und in der Tat kann der Exitus schon vor Ablauf von 24 Stunden erfolgen. Fall Nr. 1378 K. M. ist noch kein Beispiel eines solchen überstürzten Verlaufes. In anderen Fällen ist zwar die toxische Wirkung der Grippeinfektion für diese Kranke nicht so vortretend, aber unter der durch sie gesetzten Schädigung werden die vorher latenten Symptome der ecclamptischen und laryngospastischen Anfälle manifest und sie führen dann die Lebensgefahr herauf. Die klinische Untersuchung und die Sektion ergibt keinen Befund, der bei einem von vornherein gesundem Kinde die schweren Krankheitserscheinungen verständlich machen würde. Kennt man die Veranlagung des betroffenen Individuum zur spasmophilen Diathese nicht und erhält man auch keine anamnestischen Anhaltspunkte, so wird die Annahme einer einfachen Grippe unter Ausschluß cerebraler Erkrankungen und Intoxikationen unklarer Genese oft recht schwierig. Die schweren Symptome seitens des Nervensystems stehen völlig im Vordergrund.

Machen so verschiedene Verlaufsweisen in den Symptomen und die wechselnden Ausdrucksformen am Kinde das Bild der Grippe zu einem außerordentlich mannigfaltigen und gestaltenreichen, so kommt nun noch weiter diesen Reichtum der Erscheinungen zu vermehren ein wahres Heer von **Komplikationen** und **Nachkrankheiten** hinzu. Sie sind gegeben vor allen in den zahlreichen Pneumokokken- und Streptokokkenerkrankungen, die so häufig sind und von dem Nasenrachenraum resp. den Lungen ihren Ausgang nehmen. Sie werden vornehmlich durch die Grippe vermittelt. Da sie aber mehr und mehr den Charakter selbständiger Erkrankungen annehmen, so wird hier nur auf sie verwiesen. So erkrankt durch direktes Weitergreifen außerordentlich häufig das Ohr, ebenso die Nebenhöhlen der Nase. Rhinogene Meningitiden schließen sich

ihnen an. Lungenprozesse haben Empyeme zur Folge. Auch die Erkrankung der serösen Häute des Pericards, der Bauchhöhle oder der Gelenke ist eine nicht seltene Lokalisation. Weit gewöhnlicher noch ist die Entzündung und eitrige Einschmelzung der regionären Lymphdrüsen am Hals, den Kieferwinkeln und retropharyngeal an der Wirbelsäule. Auch das Pfeiffersche Drüsenfieber stellt nichts anderes dar als eine Lymphadenitis, bedingt von Nasenrachenaffektionen. Pyelitis und chronische Cystitis können die Grippe begleiten oder ihnen folgen. Hämatogene Verschleppungen der Infektion ruft hämorrhagische Nephritis, Endocarditis und Osteomyelitis hervor oder treten als Pyämie und allgemeine Sepsis in Erscheinung. Beim Kinde ist die Grippe nach der Tuberkulose bei weitem die häufigste Ursache unklarer Fieberzustände.

So harmlos daher auch die Grippe gewöhnlich erscheint, so trifft diese Beurteilung doch höchstens für die höheren Stufen des Kindesalters zu. Hier hat sie im allgemeinen meist nur die Bedeutung eines vorübergehenden Übels und ist nur selten gefahrbringend. Doch aber können die immer wiederkehrenden Erkrankungen und die durch sie herbeigeführte Mitbeteiligung anderer wichtiger Organe auch hier schon den Gesundheitszustand und die Entwicklung der Kinder erheblich beeinträchtigen. Je näher aber das Säuglingsalter rückt, um so weniger günstig liegen die Verhältnisse. Da wir den Verlauf der erfolgten Infektion therapeutisch kaum beherrschen, so liegt hier in ihr die Möglichkeit zu der formenreichsten Entwicklung. Die Schwere der Infektion wie die ihr nachfolgenden lokalen Komplikationen bedingen in so zahlreichen Fällen den Tod des erkrankten Säuglings und bringen so tiefgreifenden dauernden Schaden für den Überlebenden, daß mit Recht die Grippe bei ihrer außerordentlich weiten endemischen Verbreitung als die wichtigste parenterale Infektion des Säuglingsalters gelten kann. In ihrer Verhütung liegt heute im wesentlichen das Problem für die geschlossene Säuglingsfürsorge.

VII. Über Wachstum.

A. Allgemeiner Teil.

Von

Hans Friedenthal-Nicolassee.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

Abderhalden, E., Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit der Säugetiere zur Zusammensetzung der Milch beim Kaninchen, der Katze und dem Hunde. Zeitschr. f. physiol. Chem. **26.** S. 487, und **27.** S. 408.
— Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin 1909. S. 482, 516, 835.
Axel Key, Redogörelse för den hygieniska undersökningen. 1885. S. 528.
— Verhandlungen des X. internationalen medizinischen Kongresses. Berlin 1890. **1.** 1891. S. 111 u. 113.
Bälz, Die körperlichen Eigenschaften der Japaner. 1883.
Berlinerblau, M., Die physische Entwicklung der Kinder im Waisenhause der Moskauer Landsmannschaft. Moskau 1908. (Russisch.)
Bernstein, Zur Theorie des Wachstums und der Befruchtung. Roux Arch. **7.**
Biedl, A., Innere Sekretion. Berlin 1910. Hypophysis und Wachstum.
Blumenhach, J. F., Über den Bildungstrieb. Göttingen 1791. Kap. 23.
Boas, Fr., and Clark Wissler, Statistics of Growth. Washington 1905.
Bowditch, The growth of children 1877 idem (supplementary investigation 1879).
Bühler, Alter und Tod. Biol. Zentralbl. 1904.
Bunge, G., Lehrbuch der Physiologie. **1.** Leipzig 1901. S. 332.
Burdach, K. Fr., Die Physiologie als Erfahrungswissenschaft. Leipzig 1828. **8.**
Buschan, Georg, 1. Körpergewicht, 2. Körperlänge. Real-Enzyklopädie d. ges. Heilkunde. **12.**
— Menschenkunde. Stuttgart. S. 68. Das Wachstum und seine Gesetze.
Bütschli, Gedanken über Leben und Tod. Zoolog. Anzeig. 1882.
Camerer, W., jun., Gewichts- und Längenwachstum des Kindes. Handb. f. Kinderheilk. von Pfaundler u. Schloßmann. 1906. **1.** 1.
— sen., Das Gewichts- und Längenwachstum des Menschen, insbesondere im 1. Lebensjahre. Jahrb. f. Kinderheilk. 1901.
Carstädt, Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege. **1.** 1888. S. 67.
Cholodkowsky, Tod und Unsterblichkeit in der Tierwelt. Zoolog. Anzeig. 1882.
Coste, M., Histoire générale et particulière du développement des corps organisés. Paris 1847.
Daffner, Fr., Das Wachstum des Menschen. Leipzig 1902.
Davenport, C, B., The role of water in growth. Proc. of the Boston Soc. of Natur Hist. **28.** 1897. Kap. 15.
Driesch, Analytische Theorie der organischen Entwicklung. 1894.
— H., Die Physiologie der tierischen Form. Ergebn. d. Physiol. **5.** 1906. S. 69.
Enriques, Paolo, Wachstum und seine analytische Darstellung. Biol. Zentralbl. **29.** 1909. S. 331.
Erismann, Archiv für soziale Gesetzgebung und Statistik. **1.** 1888. S. 98 Auch separat „Untersuchungen über die körperliche Entwicklung der Fabrikarbeiter in Zentralrußland."
Falk, C. Ph., Beiträge zur Kenntnis der Wachstumsgeschichte des Tierkörpers. Arch. f. path. Anat. von Virchow. **7.** 1854. S. 37.
Falke, Biologische Beobachtungen über das Wachstum der Weidetiere. Hannover 1910.
Fehling, H.. Arch. f. Gynäk. **11.** S. 523.
Flourens, De la Longévité humaine. 1856.
Friedenthal, Hans, Arbeiten aus dem Gebiet der experimentellen Physiologie. **2.** Jena 1911, Gustav Fischer.
— Über das Wachstum des menschlichen Körpergewichts in den verschiedenen Lebensaltern und über die Volumenmessung von Lebewesen. S. 40.
— Das Wachstum des Körpergewichts des Menschen und anderen Säugetiere in verschiedenen Lebensaltern. S. 49.
— Experimentelle Prüfung der bisher aufgestellten Wachstumsgesetze. S. 76.
— Größenverhältnisse von Menschenföten und Affenföten. S. 89.

Friedenthal, Hans, Über die Gültigkeit des Massenwirkungsgesetzes für den Energieumsatz der lebendigen Substanz. S. 182.
— Die Zeiten der Verdoppelung des Körpergewichtes neugeborener Tiere.
— Daten und Tabellen betreffend die Gewichtszunahme des Menschen und anderer Tierarten.
Geißler, A., Zeitschr. des Kgl. sächs. statist. Bureau. **34.** Jahrg. 1890. S. 28.
Glasewald, Die Zeiten der Verdoppelung des Körpergewichts neugeborener Tiere. Inaug.-Diss. Berlin 1909.
Götte, Über den Ursprung des Todes. 1883.
Gould and Pyle, Anomalies and Curiosities of Medicine. London 1900, Saunders & Co.
Gundobin, N., Die Besonderheiten des kindlichen Alters. St. Petersburg 1906. (Russisch.)
Guyétant, La vie prolongée. Paris (ohne Datum).
Haeckel, Ernst, Anthropogenie. 5. Aufl. Leipzig 1903.
Hansemann, D., Deszendenz und Pathologie. Berlin 1909. S. 185, 404.
Hasse, E., Verwaltungsbericht der Stadt Leipzig für das Jahr 1889. S. 112.
Hensen, Das Wachstum in Hermanns Handbuch der Physiologie. Leipzig. **6 a.** 1881. S. 259.
— V., Das Wachstum des Meerschweinchenfötus. Arbeiten d. Kieler physiol. Institutes. 1868. S. 154.
Hertel, Zeitschr. f. Schulgesundheitspflege. **1.** 1888. S. 167, 201.
Hertwig, O., Entwicklungsgeschichte des Menschen und der Wirbeltiere. 5. Aufl. Jena 1896.
— Oscar, Allgemeine Biologie. Jena 1906. S. 543, 605.
Hesse-Doflein, Tierbau und Tierleben. Leipzig 1910. **1.** S. 5, 46, 121, 585.
Heubner, O., Lehrbuch der Kinderheilkunde. Leipzig 1911. Wachstum des Kindes. S. 1.
His, W., Unsere Körperform und das physiologische Problem ihrer Entstehung. Leipzig 1874.
— Anatomie menschlicher Embryonen. Leipzig 1880.
Höber, Rudolf, Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe. Leipzig 1902, Engelmann.
Ichak, Fr., und Hans Friedenthal, Über graphische Darstellung von Wachstumserscheinungen. Friedenthal, Arbeiten. **2.** Jena 1911. S. 281.
Inaba, R., Über die Zusammensetzung des Tierkörpers. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1911. S. 1.
Keibel und Mall, Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1910.
Kölliker, A., Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1879. S. 386, 479, 562.
Kollmann, J., Neue Gedanken über das alte Problem von der Abstammung des Menschen. Korrespondenzbl. d. Deutsch. Ges. f. Anthrop. 1905.
Kotelmann, Zeitschr. d. kgl. preuß. statist. Bureau. 19. Jahrg. 1879. S. 1.
Landsberger, Das Wachstum im Alter der Schulpflicht. Arch. f. Anthropologie. **17.** S. 229.
Lange, E. v., Die normale Körpergröße. München 1896.
— Die Gesetzmäßigkeit im Längenwachstum des Menschen. Jahrb. f. Kinderheilk. 1903.
Lascoux, Etude sur l'accroissement du poids et de la taille des nourissons. Thèse de Paris. 1908.
Lehmann, O., Das Krystallisationsmikroskop. Braunschweig 1910. Wachstum von Krystallen.
Liharzik, Das Gesetz des menschlichen Wachstums. Wien 1858.
Loeb, J., Über den Temperaturkoeffizienten für die Lebensdauer kaltblütiger Tiere und über die Ursache des natürlichen Todes. Arch. f. die ges. Physiol. **124.** 1908. S. 411.
— Über den Einfluß von Alkalien und Säuren auf die embryonale Entwicklung und das Wachstum. Arch. f. Entwicklungsmechanik. Leipzig 1898. **7.** S. 731.

Loeb, J, Vorlesungen über die Dynamik der Lebenserscheinungen. Leipzig 1906.
— Studies in general Physiology. Chicago 1905. **1.** S. 191. Organization and Growth.
Loewy, A., Fortpflanzung und Wachstum. Lehrb. d. Physiol. Kap. XIII. Leipzig 1909.
Ludwig, Physiologie. **2.**
Merkel, Bemerkungen über die Gewebe beim Altern. Verhandl. d. X. internation. Kongr. 1891.
Michaelis, Paul, Altersbestimmung menschlicher Embryonen und Föten auf Grund von Messungen und von Daten der Anamnesen. Arch. f. Gynäk. **78.**
Minot, C. S., Senescence and rejuvenation. On the weight of Guinea pigs. The journal of physiol. **12.** S. 97.
— The problem of age, growth and death. London 1908.
— Lehrbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig 1894. S. 210, 486.
Monti, Alois, Kinderheilkunde in Einzeldarstellungen. Heft 6. Das Wachstum des Kindes von der Geburt bis einschließlich der Pubertät. 1898.
Morgan, Th. H., Experimentelle Zoologie. Leipzig 1909. II. Das Wachstum. S. 293 –339.
Morgulis, S., Studies of Inanition in its bearing upon the problem of Growth. I. Roux Archiv. **82.** 1911. S. 169.
Mühlmann, M., Das Altern und der physiologische Tod. Jena 1910.
Müller, Johannes, Handbuch der Physiologie. **2.** Coblenz 1840. S. 661.
Nicolle, M., Grundzüge der allgemeinen Mikrobiologie. Berlin 1901. S. 40ff.
Noë, J., Oscillations pondérales du hérisson. Compt. rend. Soc. biol. à Paris. **54.** S. 37.
Oldendorff, Lebensdauer. Realenzyklopädie der gesamten Heilkunde. **8.**
Oppenheimer, K., Über die Wachstumsverhältnisse des Körpers und der Organe München 1888.
Ostwald, W., Über die zeitlichen Eigenschaften der Entwicklungsvorgänge. Leipzig 1908. Vorträge über Entwicklungsmechanik der Organismen. Heft 5.
Panum, Handbog i Menneshets Physiologie. **2.**
Pearl, Raymond, Biometrics. The American Naturalist. **43.** 1909. S. 302.
Pfeffer, W., Pflanzenphysiologie. Leipzig 1904. **1.** S. 580. I. S. 409, 420. II. Kap. I. Die Wachstumsbewegung; II. Mechanik des Wachsens; III. Wachstum und Zellvermehrung; VI. Die Beeinflussung der Wachstumstätigkeit durch die Außenbedingungen.
Pfitzner, W., Zeitschr. f. Morphol. u. Anthropol. **1. 3. 4. 5.**
Pflüger, E., Über die Kunst der Verlängerung des menschlichen Lebens. Bonn 1890.
Preyer, W., Spezielle Physiologie des Embryo. Leipzig 1885. Kap. VIII. S. 495. Das embryonale Wachstum.
Pröscher, Fr., Die Beziehungen der Wachstumsgeschwindigkeit des Säuglings zur Zusammensetzung der Milch bei verschiedenen Säugetieren. Zeitschr. f. physiol. Chem. **24.** 1898. S. 285.
Przibram, Hans, Embryogenese. Leipzig 1907.
— Regeneration. Leipzig 1909.
— Quantitative Wachstumstheorie der Regeneration. Zentralbl. f. Physiol. **19.** 1905.
Quetelet, Sur l'homme et Anthropométrie. Brüssel 1870.
— A., Sur l'homme et le développement de ses facultés. Stuttgart 1838.
Ranke, J., Der Mensch. Leipzig 1894. 2. S. 85, 126—128.
Ribbert, Der Tod aus Altersschwäche. Bonn 1908.
Rietz, E., Das Wachstum Berliner Schulkinder während der Schuljahre. Arch. f. Anthrop. N. F. **1.** 1903.
Robertson, T. Br., Explanatory Remarks concerning the normal rate of growth of an individual and its biochemical significance. Biol. Zentralbl. **30.** 1910. S. 316; auch Arch. f. Entwicklungsmechanik. **25.** 1908. S. 581, und **26.** S. 108.
Rosenthal, J., Lehrbuch der allgemeinen Physiologie. Kap. 20. Wachstum und Vermehrung. Leipzig 1901.

Roshdestwensky, A., Die Kopfgröße des Menschen in ihrer Beziehung zu Höhe, Geschlecht, Alter und Rasse. Arbeiten d. anthropol. Abt. 18. Moskau 1897. (Russisch.)

Rubner, M., Das Wachstumsproblem und die Lebensdauer des Menschen und einiger Säugetiere vom energetischen Standpunkte aus betrachtet. Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissensch. Berlin 1908.

— Das Problem der Lebensdauer und seine Beziehungen zu Wachstum und Ernährung. München und Berlin 1908.

— Kraft und Stoff im Haushalt der Natur. Leipzig 1909.

Schaper, A., Beiträge zur Analyse des tierischen Wachstums. Arch. f. Entwicklungsmechanik d. Organismen. 14. 1902.

Schloß, E., Zur Pathologie des Wachstums im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 72. 1910. S. 595.

— Die Pathologie des Wachstums im Säuglingsalter. Berlin 1911.

Schmid-Monnard, Über den Einfluß der Jahreszeit und der Schule auf das Wachstum der Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. 1895.

Stefanowska, Sur la croissance en poids de la souris blanche. Compt. rend. Ac. Sc. 136. S. 1090.

— Sur la croissance en poids du cobaye. Ebenda. 140. 1905. S. 879.

— La courbe de la croissance en poids chez les animaux et les vegetaux. VI. Internation. Physiologen-Kongr. 1904.

— Sur la croissance en poids du poulet. Compt. rend. Ac. Sc. 131. 1905. S. 269.

Straßburger, Lehrb. d. Botanik. Jena 1895. S. 131, 191, 199—229.

Stratz, C. H., Der Körper des Kindes. Stuttgart 1904.

— Wachstum und Proportionen des Menschen vor und nach der Geburt. Arch. f. Anthrop. N. F. 8.

— Naturgeschichte des Menschen. Stuttgart 1904. S. 126.

Tangl, Fr., Arbeiten auf dem Gebiete der chemischen Physiologie. Bonn 1909. Embryonale Entwicklung und Metamorphose vom energetischen Standpunkte aus betrachtet (VII. Beitrag zur Energetik der Ontogenese). S. 55. Derselbe. Bonn 1904. S. 172. Beiträge zur Energetik der Ontogenese. IV. — Bonn 1908. S. 15. Beiträge zur Energetik der Ontogenese. V. Weitere Untersuchungen über die Entwicklungsarbeit und den Stoffumsatz im bebrüteten Hühnerei.

Thomas, Karl, Über die Zusammensetzung von Hund und Katze während der ersten Verdopplungsperioden des Geburtsgewichtes. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1911. S. 9.

Toldt, C., Altersbestimmung menschlicher Embryonen. Prager med. Wochenschr. 1879.

Topinard, Paul, Eléments d'anthropologie générale. Paris 1885. S. 417, 517, 639—646, 1008, 1027, 1030.

Vahl, M., Mitteilungen über das Gewicht nichterwachsener Mädchen. Verhandl. d. VIII. internation. med. Kongr. Kopenhagen 1884. Sect. Pédiatrie.

Variot, La Clinique infantile. 1907. 15. Dez. 1908. 1. V.

Verworn, M., Allgemeine Physiologie. S. 131, 204, 523, 568—570.

— Die cellularphysiologische Grundlage des Gedächtnisses. Zeitschr. f. allg. Physiol. 6. 1906. S. 119.

Vierordt, Physiologie des Kindesalters.

Watson, Ch., et A. Hunter, The influence of diet on growth and nutrition. Journ. of physiol. 33.

Weismann, Über die Dauer des Lebens. 1882.

Weißenberg, G., Das Wachstum der Hüftbreite nach Alter und Geschlecht. Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäk. 1909.

— Das Wachstum des Kopfes und des Gesichtes. Jahrb. f. Kinderheilk. 1906.

— Das Wachstum des Menschen nach Alter, Geschlecht und Rasse. Stuttgart 1911.

Wiener, Chr., Das Wachstum des menschlichen Körpers. Verhandl. d. naturw. Ver. zu Karlsruhe. 11. 1890.

Zeising, A., Über die Metamorphosen in den Verhältnissen der menschlichen Gestalt von der Geburt bis zur Vollendung des Längenwachstums. Abhandl. d. Bonner Acad. 26.
— Neue Lehre von den Proportionen des menschlichen Körpers. Leipzig 1854.
Zuelzer, M., Über den Einfluß der Regeneration auf die Wachstumsgeschwindigkeit von Asellus aquaticus. Roux Arch. 25. 1907. S. 361.

Literatur über Wachstum findet sich in:

Abhandlungen der Bonner Akademie.
— der math.-physik. Klasse der Kgl. Sächs. Gesellschaften der Wissenschaften.
Annales de gynécologie et d'obstétriques.
Annali di ostetricia e ginecologia.
Anthropologia suecica.
Archiv d'Hygiène publique.
— für Anatomie und Physiologie.
— für Anthropologie.
— für Gynäkologie.
— für soziale Gesetzgebung und Statistik.
Archives italiennes de biologie.
Archivio di statistica Roma.
Bericht aus der Großherzogl. Hebammenanstalt Rostock.
Biologisches Zentralblatt.
Deutsche Ärztezeitung.
Deutsche militärärztliche Zeitschrift.
Jahrbuch für Kinderheilkunde.
Korrespondenzblatt der Deutschen Gesellschaft für Anthropologie, Ethnologie und Urgeschichte.
Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris.
Mitteilungen der k. u. k. Militär-Sanitäts-Komitees.
— der Wiener anthropologischen Gesellschaft.
Monatsschrift für Geburtskunde und Frauenkrankheiten.
Norsk Magazin for Laegeridenskaben.
Prager medizinische Wochenschrift.
Revue d'anthropologie.
Roux Archiv für Entwicklungsmechanik.
Schweizerische Statistik.
Sitzungsberichte der Kgl. Akademie Berlin.
The American Naturaliste.
The journal of physiologie.
Tidschrift i Militaer Helsoward Stockholm.
Upsala läkareförenings förhandlinger.
Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin.
Virchows Archiv.
Zeitschrift für Biologie.
— für Geburtshilfe und Gynäkologie.
— des Kgl. Preuß. statistischen Bureau.
— des Kgl. Sächs. statistischen Bureau.
— für Morphologie und Anthropologie.
— für physiologische Chemie.
— für Schulgesundheitspflege.
Zentralblatt für Gynäkologie.

Unter Wachstum im allgemeinsten Sinne verstehen wir jede Zunahme irgend einer Funktion oder Größe; bei lebenden Wesen dagegen ordnet man nicht jede mit der Wage feststellbare Zunahme unter den Begriff

Wachstum ein, sondern sollte unter Wachstum die unter Zunahme erfolgende Entwicklung, die **in morphologischem und chemischem Sinne artgemäße Annäherung an die Terminalform des in Betracht kommenden Organismus verstehen***). Keineswegs immer ist die Entwicklung mit einer Massenzunahme des Gesamtorganismus verknüpft, die Fälle von Abnahme des Gewichts bei alternden Lebewesen sind nicht selten.

Ganz unauflösbar ist der Begriff des Wachstums verbunden mit den Begriffen Assimilation und Forpflanzung, so daß durch keine Definition für Wachstum eine scharfe Scheidung möglich ist. Alle Übergänge kommen vor. Ebensowenig ist es möglich, eine qualitative Trennung zwischen dem Wachstum lebloser Körper und dem Wachstum der Organismen aufrecht zu erhalten. Die lebendige Substanz verhält sich im Prinzip nicht anders wie jede leblose Substanz. **Gemeinsam ist allem Wachstum die Angliederung von chemisch gleichartiger Substanz**, zum mindesten von chemisch sehr ähnlicher Substanz, ganz gleich, ob es sich um einen Krystall oder um die lebendige Substanz eines Organismus handelt. Bedingung für alles Wachstum ist, daß entweder die gleiche Substanz oder ihre chemischen Bausteine (Atome und Atomgruppen) in molekulare Nähe des wachsenden Körpers gelangen; geschieht dies nicht, so ist lebende wie leblose Substanz am Wachsen verhindert. Wachstum ist in allen Fällen abhängig von einer chemischen Situation; es ist daher begreiflich, daß alle in letzter Zeit unternommenen Versuche, rein physikalisch oder energetisch Gesetze, wohl gar Grundgesetze des Wachstum aufzustellen, unter Vernachlässigung der chemischen Grundbedingungen scheitern mußten. Das Wachstum ist wie das Leben überhaupt, mit welchem Wachstum untrennbar verbunden ist, vor allem ein chemisches Problem, und auf lange Zeit hinaus werden wir nicht imstande sein, die chemische Betrachtung durch energetische zu ersetzen. Fehlt einem wachsenden Lebewesen eines der zum Aufbau des Körpers nötigen chemischen Elemente oder Grundbausteine, so kann keine Energiezufuhr irgendwelcher Art das normale Wachstum erhalten, während bei mangelhafter Energiezufuhr wohl die Geschwindigkeit des Körperaufbaues, aber nicht die Qualität des Zuwachses, die chemische Zusammensetzung desselben, zu leiden braucht. Für die allgemeine physiologische Betrachtung der Wachstumsvorgänge verhält sich die Energie nicht anders als wäre sie einer der lebensnotwendigen Stoffe. Ohne Energiezufuhr kein Wachstum lebendiger Substanz, trotz Energiezufuhr kein Wachstum bei ungeeigneter chemischer Situation. Man hat versucht, künstliche Grenzen zu ziehen zwischen dem Wachstum der Organismen und dem Wachstum lebloser Körper. Die leblosen Gebilde sollten durch Apposition wachsen, das heißt durch Anlagerung von Materie an die Oberfläche, während das lebendige Wachstum durch Intussuszeption, das heißt durch chemische Einlagerung von Molekülen aus einer Innenlösung gekennzeichnet sein sollte. In

---

*) Siehe E. Schloß, Zur Pathologie des Wachstums im Säuglingsalter.

den bekannten Traubeschen künstlichen Zellen lernte man vor längerer Zeit anorganische leblose Gebilde kennen, welche durch Intussuszeption wuchsen. Die obige Trennung zwischen anorganischem und organischem Wachstum ließ sich nicht aufrecht erhalten. Die Entdeckung der flüssigen Krystalle durch O. Lehmann lehrte Gebilde kennen, die in ihrer Form und in ihrer Tätigkeit zu wachsen, sich zu bewegen, zu teilen und zu vereinigen, derart an die analogen Vorgänge bei niederen Organismen erinnerten, daß sie den Titel scheinbar lebende Krystalle vollauf verdienten. Namentlich die Krystalle von Paraazooxyzimtsäureäthylester aus heißem Monobromnaphthalin krystallisiert zeigen so auffällige Wachstumserscheinungen, daß eine kurze Analyse des Wachstums anorganischer Gebilde zum Verständnis der Unterschiede zwischen anorganischem und lebendigem Wachstum notwendig erscheint.

Jede endliche Menge von Materie besitzt ein durch das Gravitationsgesetz zahlenmäßig ausgedrücktes Bestreben, zusammenzuwachsen und sich in einem Raumminimum zu vereinigen ohne jede Rücksicht auf chemische Verschiedenheiten*). Unser Mutterplanet, die Erde, wächst ständig durch Aufnahme kosmischen Staubes aus dem Weltraum, wobei eine chemische Auswahl unter den kosmischen Partikeln nicht stattfindet. Dieses Wachstum der Erde an Masse, das mit einer ständigen Verringerung der täglichen Umlaufszeit verbunden ist, da die Erde der aufgenommenen Materie aus ihrem Energievorrat ihre Umdrehungsbeschleunigung mitteilen muß, ist das nächstliegendste Beispiel des Wachstums eines inhomogenen Körpers durch Anlagerung an die Oberfläche rein durch Gravitation ohne jedes Wahlvermögen. Die Geschwindigkeit dieses Wachstums ist abhängig von der Erdmasse und von der Verteilung von Materie im Anziehungsbereich der Erde. Wächst die Erde an Masse, so wächst auch ihre Anziehungskraft proportional, so daß die Wachstumsgeschwindigkeit der Erde bei gleicher Dichtigkeit des kosmischen Staubes in ihrer Bahn in beständiger Zunahme begriffen sein muß**).

Das Beispiel des Erdenwachstums durch Anziehung kosmischen Staubes aus dem Weltraum ist durch die Einfachheit der Verhältnisse geeignet, eine große Zahl der Grundbegriff alles Wachstums, also auch des lebendigen Wachstums, klarzulegen und dem Verständnis nahezubringen.

Setzen wir den kosmischen Staub in Analogie mit der zum Wachstum der Organismen nötigen Nahrung, so finden wir, daß das Wachstum der Erde in seiner Geschwindigkeit nur begrenzt ist durch die Menge von Materie im Anziehungsbereich der Erde (Nahrungsmenge). Die Wachstumskraft der Erde (Gravitationskraft) erleidet keinerlei Abnahme durch die Wachstumsfunktion. Die Anziehungskraft der Masseneinheit

*) Der Ausdruck der Physiker: die Entropie der Welt strebt einem Maximum zu, gilt erstens nur für eine endliche Welt und ist ferner Medizinern meist nicht recht verständlich.

**) Eine solche Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit der Erde autokatalytische Beschleunigung zu nennen würde Verfasser nicht für richtig halten.

bleibt ständig die gleiche, die Gesamtanziehung wächst ohne Tendenz zur Abnahme. Es ist von außerordentlicher Wichtigkeit, sich klar zu machen, daß das Wachstum der lebendigen Substanz in der gleichen Weise keinerlei Abnahme durch die Funktion erleidet, sondern bei Abwesenheit chemischer Umlagerungen nur durch Nahrungsmangel seine Begrenzung findet. Paul Ehrlich zeigte durch Versuche, daß das Wachstum von Mäusecarcinomzellen keine Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit aufweisen würde, wenn diese einen Tumor von solcher Größe produziert hätten, daß er den Raum zwischen Sonne und Erde ausfüllen würde. In der gleichen Weise wie im Beispiel des Wachstums der Erde bleibt auch beim Wachstum der lebendigen Substanz im einfachsten Falle die Wachstumsgeschwindigkeit der Masseneinheit bei gleicher Nahrungsmenge die gleiche, während der Betrag des Gesamtzuwachses in der Zeiteinheit ständig zunimmt ohne Tendenz zur Verringerung.

Wie oben schon angedeutet, leistet die Erde Arbeit bei ihrem Wachstum durch kosmischen Staub in Analogie mit der Arbeit, die die lebendige Substanz bei ihrem Wachstum zu leisten hat. Die geleistete Wachstumsarbeit ist in den beiden angezogenen Fällen allerdings nicht identisch und auch nicht des näheren vergleichbar.

Eine strenge Grenze zwischen Nahrungsaufnahme und Wachstum läßt sich weder bei dem Wachstum der Erde noch bei dem Wachstum der lebendigen Substanz konstruieren, ebensowenig zwischen Stoffwechsel und Wachstum. Der kosmische Staub, bestehend aus Sauerstoff ungesättigten Elementen Eisen, Kohlenstoff, Wasserstoff, ist in ganz ähnlicher Weise ein Energielieferant für die Erde wie die Nahrung für die Organismen, indem auf der Erdoberfläche durch Vereinigung mit dem Sauerstoff der Erdatmosphäre, also durch Verbrennung Wärme erzeugt wird wie in den Organismen bei der Verbrennung der Nahrung.

So bemerkenswerte Analogien, die sich leicht noch vermehren ließen, nun auch zwischen dem Wachstum inhomogener Körper wie der Erde und dem Wachstum der lebendigen Organismen gezogen werden können, so verhindert doch ein grundlegender Unterschied eine allzu weitgehende Vergleichung. Es ist dies die chemische Auswahl des Zuwachses bei den Organismen im Gegensatz zu der reinen Massenwirkung der Gravitation.

Die Auswahl der Bausteine für das Wachstum nach chemischen Gesichtspunkten ist homogener anorganischer Materie und Organismen gemeinsam. Die Grenze verläuft nicht zwischen organischem und anorganischem Wachstum, sondern zwischen dem Wachstum inhomogener amorpher und dem homogener Massen. Krystalle sind Körper, die in Berührung mit übersättigten Lösungen derselben Substanz zu wachsen vermögen. Das Wachstum der Krystalle erfolgt an ihrer Oberfläche durch Apposition. Beim Wachsen eines Krystalls diffundiert nach O. Lehmann die krystallisierbare gelöste Substanz aus den stärker übersättigten Teilen der Lösung gegen den Krystall hin entsprechend dem Konzentrationsgefälle getrieben durch den osmotischen Druck, wobei den Ecken und Kanten das Material in derselben Zeit reicher zuströmen muß.

als den Flächen, daher Bildung eines Krystallskelettes. Wie beim Wachstum der Erde verläuft auch das Wachstum aller Krystalle unter stetiger Zunahme der absoluten Wachstumsgeschwindigkeit. Jedes neu angesetzte Teilchen vergrößert die Krystalloberfläche, die Geschwindigkeit des Krystallwachstums verläuft proportional der Oberfläche. Eine Grenze für das Krystallwachstum, eine Erschöpfung durch die Funktion ist ebensowenig gegeben wie bei dem Massenwachstum der Erde. Allein der Mangel an identischen Teilchen (also ein Analogon zu Nahrungsmangel) kann das Krystallwachstum verlangsamen, das mit stetig sich steigernder Geschwindigkeit verläuft, solange noch genügende Mengen angliederungsfähiger Bausteine vorhanden sind. Der maßgebende Unterschied zwischen Krystallwachstum und dem Wachstum aller übrigen Gebilde besteht darin, daß das Krystallwachstum nicht durch Anziehung zustande kommt, sondern allein durch Abstoßung der Teilchen aus der Mutterlauge. Die Krystallteilchen stoßen sich auch im festen Krystall ab (wenigstens ist diese Darstellung formal möglich*), so daß der Krystall sich auflöst, sowie er mit einem ungesättigten Lösungsmittel in Berührung kommt, in übersättigter Lösung ist der osmotische Druck, der die Teilchen auseinandertreibt, größer als die Diffusionstendenz der Krystallteilchen. Es besteht keinerlei chemische Anziehung zwischen einem Krystall und seiner übersättigten Mutterlauge.

Obige Darstellung gibt die Charakteristika des Wachstums homogener Krystalle, das mit dem organischen Wachstum so gut wie gar keine innere Ähnlichkeit besitzt. Wird das Krystallwachstum kompliziert durch Adsorptionserscheinungen wie bei der Bildung von Mischkrystallen, zu denen z. B. alle Eiweißkrystalle gehören, so nähert es sich seinem Wesen nach dem Wachstum der lebendigen Substanz. Es beruht alsdann auf chemischer Affinität, während das Wachstum der Himmelskörper auf die allgemeine Gravitation oder Massenwirkung, das Krystallwachstum auf osmotischen Druck der Außenlösung zurückzuführen ist.

Amorphe Niederschläge besitzen im Gegensatz zu Krystallen Affinität zum Lösungsmittel, aus dem sie sich abgeschieden haben, sie wachsen durch Adsorption, nicht durch Apposition infolge osmotischen Druckes. Amorphe Niederschläge bilden als zusammenhängende Häutchen sogenannte semipermeable Membranen, solange sie noch Affinität zum Lösungsmittel besitzen. Charakteristisch für semipermeable Membranen ist ihre Durchtränkung (Intussuszeption) mit Lösungsmittel, sie lassen nur solche Stoffe durch Diffusion passieren, die in der gequollenen Membran sich lösen. Häufig wird die Wandung der semipermeablen Membran allmählich völlig unlöslich im früheren Lösungsmittel. Der Durchgang von Stoffen durch derartige Membranen wird dann praktisch gleich

*) Es ist vielleicht richtiger, weil einfacher, die Diffusion, auf der alles Krystallwachstum beruht, durch Abstoßung zu erklären, statt durch Anziehung der Teilchen durch das Lösungsmittel, weil bei der Gasdiffusion in den luftleeren Raum die Annahme einer Anziehung der Materie durch den luftleeren Raum umgangen wird.

Null. Das Wachstum semipermeabler Membranen findet nicht nur an der Oberfläche statt, sondern erfolgt durch Intussuszeption bei Dehnung der Membran. Wirft man einen Kupfersulfatkristall in eine verdünnte 3proz. Lösung von Ferrocyankali $K_4Fe(CN)_6 + 3H_2O$, so umkleidet sich der Krystall sofort mit einer rötlichen Ferrocyankupfermembran. Indem Wasser durch die Membran hindurchdringt, löst sich der Kupfersulfatkrystall und das Endresultat ist eine große, mit blauer Kupfersulfatlösung gefärbte Blase. Wird die Wandung gedehnt, so wächst sie durch Einlagerung neuer Wandsubstanz. Das Wachstum einer solchen Membran ist beendigt, wenn keine Neubildung von Ferrocyankupfer aus seinen Bestandteilen in molekularer Nähe der Wandung mehr möglich ist (Analogon zur Wachstumssistierung aus Nahrungsmangel bei den Organismen). Das Wachstum einer solchen Kolloidmembran bietet außerordentlich weitgehende Analogien mit dem Wachstum der lebendigen Substanz. Die Unterschiede beschränken sich im wesentlichen auf die Abwesenheit von Enzymen und die Differenz in der chemischen Zusammensetzung, wenn wir nur die Grundursachen des Wachstums berücksichtigen.

Eine wesentliche Übereinstimmung des Wachstums einer semipermeablen Membran und der lebendigen Substanz haben wir in folgenden Punkten zu erblicken: In beiden Fällen erfolgt eine Auswahl der membranbildenden Stoffe aus der umgebenden Lösung nach chemischen Affinitäten. In beiden Fällen besteht die neugebildete Substanz aus Molekülen, die in der umgebenden Flüssigkeit nicht enthalten waren, sondern im Moment der Bildung erst infolge chemischer Affinität zusammentraten. In beiden Fällen erfolgt das Wachstum durch Intussuszeption. In beiden Fällen spielt die Adsorption eine maßgebende Rolle. In beiden Fällen erlischt mit dem Unlöslichwerden der Substanz im Lösungsmittel jede Wachstumsmöglichkeit durch Intussuszeption (Analogon zum Tod der lebendigen Substanz beim Unlöslichwerden von Kolloidmembranen). In beiden Fällen spielen Dehnungen der neugebildeten Substanz eine maßgebende Rolle für die Geschwindigkeit des Wachstums. In beiden Fällen findet bei geeigneter chemischer Situation keinerlei Abnahme der Wachstumsfähigkeit statt. In beiden Fällen führt Fehlen auch nur eines der zur Substanzbildung nötigen Bausteine in der Umgebung zur Aufhebung des Wachstums. In beiden Fällen können durch Adsorption chemisch fremde Substanzen aus der Umgebung zur Einlagerung kommen.

Daß bei der lebendigen Substanz durch den beständigen Stoffwechsel unaufhörlich Wachstumsbedingungen neu geschaffen werden, bildet einen sehr beachtenswerten Unterschied zwischen dem Wachstum der lebendigen Substanz und dem anorganischen Wachstum von Kolloidmembranen.

Die Anwesenheit von Fermenten, die durch Abbau und Synthese ständige Änderungen des osmotischen Druckes innerhalb der lebendigen Substanz hervorruft und damit für die ständigen Dehnungen sorgt, ohne die das Wachstum nicht andauern kann, bildet den maßgebendsten Unterschied neben der chemischen Verschiedenheit der Wand-

substanz, zwischen dem lebendigen und dem anorganischen Wachstum von hyophilen Kolloidmembranen. Die Ähnlichkeit beider ist keine äußerliche, wie beim Wachstum der Himmelskörper oder der Krystalle, sondern es besteht prinzipielle Übereinstimmung der das Wachstum auslösenden Kräfte.

Die chemischen Grundlagen des organischen Wachstums legen sich klar, wenn wir die Atome, die chemischen Bausteine betrachten, die jede lebendige wachsende Substanz aufbauen helfen. Nur eine kleine Zahl der im periodischen System zusammengefaßten (72) Elemente beteiligt sich maßgeblich am Aufbau aller Organismen, deren innere Verwandtschaft durch die Einheitlichkeit der Grundsubstanzen am eindringlichsten vor Augen geführt wird. Alle bekannten Lebewesen besitzen chemisch einen prinzipiell gleichartigen Bau und ein prinzipiell gleichartiges Wachstum, so daß eine Schilderung der allen Lebewesen gemeinsamen Wachstumserscheinungen bereits alles Wesentliche umfaßt und nur noch einer Ergänzung bedarf durch die Schilderung der Sonderformen des Wachstums bei einzelnen besonders wichtigen Organismen, namentlich dem Menschen, bei dem auch die feinsten Besonderheiten des Wachstums von Interesse sind. Die lebensnotwendigen Elemente, zugleich die für das Wachstum notwendigen Elemente, sind Wasserstoff, Sauerstoff, Kohlenstoff, Stickstoff, Phosphor, Schwefel, Kalium, Calcium, Magnesium, Natrium, Chlor und Eisen. Diese Elemente setzen die Substanz aller bekannten Lebewesen zusammen, während außerdem noch Fluor, Brom, Jod, Silicium, Aluminium und Mangan sehr häufig gefunden werden.

Von den Elementen, die die Bausteine der lebendigen Substanz, namentlich die Eiweißkörper zusammensetzen, haben wir den Kohlenstoff als den wichtigsten Kettenbildner zu betrachten. Alle vielatomigen organischen Substanzen besitzen Kohlenstoffketten, deren Länge von zwei bis etwa achtzehn Kohlenstoffatomen schwankt. Diese Kohlenstoffketten bilden das Gerüst der wachsenden lebendigen Substanz. Nur eine einzige Kette, die nicht aus Kohlenstoffatomen gebildet wird, ist bekannt in der Nucleinsäure, in der kolloidale Phosphorsäure die Hauptkette bildet, an die sich die Seitenketten ansetzen. Kohlehydrate, Fette und Eiweißkörper, sowie alle übrigen bekannten organischen Verbindungen enthalten niemals Ketten eines anderen Elementes als des Kohlenstoffes. Bei allen Fetten und Kohlehydraten werden die einzelnen Kohlenstoffketten durch Sauerstoffatome miteinander verhakt oder aneinandergeschlossen, bei den Eiweißkörpern sind die Kohlenstoffketten dureh Stickstoffatome miteinander verbunden. Man kann sagen, daß alles organische Wachstum im Grunde auf der Fähigkeit des Kohlenstoffes beruht, Ketten von Atomen zu bilden und sich mit sauren und basischen Atomen, besser ausgedrückt, elektropositiven und elektronegativen Ionen gleich leicht zu verbinden. Im Methan verbindet sich der Kohlenstoff mit vier Wasserstoffionen zeigt also vier negative Valenzen, während im Kohlensäureanhydrid Kohlenstoff mit zwei Sauerstoffatomen verbunden ist, also vier positive Valenzen betätigt. Auf

dieser elektrischen Doppelstellung des Kohlenstoffes beruht zugleich die Tätigkeit der Kettenbildung wie die leichte Reduzierbarkeit seiner Sauerstoffverbindung der Kohlensäure zu Kohlehydrat unter der Einwirkung des Lichtes. Bei der Reduzierung der Kohlensäure zu Kohlehydrat entstehen die primären Kohlenstoffketten im Innern der lebendigen Substanz, ohne die kein Wachstum möglich wäre. Der nächste Nachbar des Kohlenstoffes im periodischen System der Elemente, das Silicium, ist durch die Unlöslichkeit seiner Sauerstoffverbindung des Kieselsäureanhydrides SiO_2 (des Analogons des Kohlensäureanhydrides CO_2) in Wasser davon ausgeschlossen, eine maßgebende chemische Rolle beim Aufbau und beim Wachstum der lebendigen Substanz zu spielen.

Die Rolle des Stickstoffes in der lebendigen Substanz ist die des Basenbildners, da die negativen OH-Ionen der organischen Verbindungen vom Ammoniumrest $-NH_3$ abdissoziieren, zugleich schließen sich

$\diagdown OH$

mit Hilfe des Stickstoffatomes Kohlenstoffketten zu Ringen und im Eiweißmolekül zu längeren Ketten zusammen. Die Wichtigkeit von Wasserstoff und Sauerstoff für die Zusammensetzung der lebendigen Substanz braucht bei der Unentbehrlichkeit des Wassers nicht näher erläutert zu werden. Eine einleuchtende chemische Rolle des Schwefels anzugeben, der doch in allen Eiweißkörpern gefunden werden soll, ist heute noch nicht möglich, dagegen bildet der Phosphor als Phosphorsäure einen der wichtigsten Bestandteile der Kernstoffe. Die Stärke der Phosphorsäure bewirkt einen elektrischen Gegensatz zwischen dem elektrisch neutralen Protoplasmaeiweiß und den sauren Kernstoffen, der für das Wachstum wie für jede Lebenserscheinung der lebendigen Substanz von höchster Bedeutung ist. Während das Protoplasmaeiweiß sich in schwachbasischer Lösung wie eine Base, in schwachsaurer Lösung wie eine Säure verhält, bestehen die Kernstoffe aus zwei chemischen Hälften von ausgesprochen elektrischem Charakter, den stark anodischen Nucleinsäuren und den stark kathodischen Histonen. Jeder dieser beiden Bestandteile vermag neutrales Plasmaeiweiß elektrisch umzustimmen, und zwar sind ganz geringe Mengen von Kernstoff imstande, große Mengen neutralen Plasmas auszufällen, zu binden und elektrisch umzustimmen. Chemisch unfaßbar kleine Mengen von Kernsubstanz werden infolge dieses elektrischen Gegensatzes genügen, um maßgebend in den Haushalt des Protoplasmas und damit auch in den Wachstumsvorgang einzugreifen. Die Anwesenheit kolloidaler Phosphorsäure ist imstande, eine große Reihe der Wachstumsabscheidungen innerhalb der lebendigen Substanz dem Verständnis näherzuführen und die Rolle der Zellkerne verständlich zu machen. Freilich kann an dieser Stelle nur in ganz groben Umrissen die Rolle der einzelnen Elemente für den primären Wachstumsvorgang, nämlich die Bildung von Kolloidmembranen, angedeutet werden.

Von diesen Elementen vereinigen sich mit der lebendigen Substanz direkt ganz allein der Sauerstoff in der Form von molekularem Sauerstoff O_2, alle anderen Elemente treten bereits als Molekularverbindungen

an die wachsende lebendige Substanz heran*), in deren Innern sie solche chemische Umlagerungen erleiden, daß aus den verhältnismäßig chemisch einfachen Bausteinen neue lebendige Substanz gebildet wird. Jede neugebildete, lebendige Substanz besitzt die Fähigkeit des Wachstums durch Zusammenfügen derselben chemischen Bausteine, aus denen sie selber gebildet wurde, und ganz allmähliche Übergänge führen vom Wachstum der Moleküle zu immer größeren Komplexen zum Wachstum der lebendigen Substanz. Nicht die Elemente, wohl aber die Molekularverbindungen Wasser H_2O, Ammoniak NH_3, Kohlensäureanhydrid CO_2. Schwefelsäure H_2SO_4 und Phosphorsäure H_3PO_4, sowie die Oxyde von Kalium, Magnesium und Calcium können wir als die primären Bausteine ansehen, die den einfachsten Organismen genügen, um die wesentlichen Molekularketten der lebendigen Substanz zu bilden. Ein Merkmal ist den verschiedenartigen, durch ihre Fülle verwirrenden chemischen Reaktionen innerhalb der lebendigen Substanz gemeinsam. Ohne Beteiligung des Wassers respektive seiner Ionen, der Wasserstoffionen und der Hydroxylionen, geht keine Reaktion im Innern der Organismen vor sich. Das Wasser bildet nicht nur einen beträchtlichen Bestandteil der lebendigen Substanz, sondern es ist noch einer beständigen Erneuerung durch Ausscheidung und Wiederaufnahme unterworfen, so daß mit Recht behauptet werden kann, nicht nur die im Wasser lebenden Organismen, sondern alle Organismen leben und wachsen in fließendem Wasser. Für die anorganischen Bestandteile der Organismen läßt sich ohne Schwierigkeit übersehen, daß alle ihre chemischen Reaktionen nur bei Anwesenheit von Wasser vor sich gehen können. Bildung, Veränderung, Transport der anorganischen Stoffe in der lebendigen Substanz sind an die Anwesenheit von Wasser gebunden, in dem sie in Ionen zerfallen und durch Zusammentritt ihrer Ionen sich bilden. Weniger selbstverständlich erscheint dagegen die Tatsache, daß auch alle Nichtelektrolyte Eiweißstoffe, Kohlehydrate und Fette, sowie deren Abkömmlinge und Spaltungsprodukte, stets und ständig aufgebaut und abgebaut werden innerhalb der lebendigen Substanz unter Eintritt oder Austritt von H^+ oder OH^--Ionen. J e d e B i n d u n g kommt zustande unter Austritt von H^+ und OH^- aus zwei Molekülen, j e d e S p a l t u n g durch Eintritt von H^+ und OH^- in die Bindungsstelle zweier Atome. Sind die obigen Annahmen richtig, so dürfte bei völliger Abwesenheit von Wasser auch im Reagensglase keine organische Synthese oder Spaltung gelingen wegen des Fehlens von H^+ und OH^-. Tatsächlich bleiben bei völliger Abwesenheit des Wassers selbst solche Reaktionen aus, die bei der bisherigen Formulierung des chemischen Vorganges, die Mitbeteiligung der Ionen des Wassers gar nicht erkennen ließen. Wasserstoff vereinigt sich nicht mit Sauerstoff bei Abwesenheit von H^+ und OH^-, daher läßt sich völlig getrocknetes Knallgas nicht zur Explosion bringen. Völlig trockene Kohle vereinigt sich nicht mit Sauerstoff bei Abwesenheit von

*) Einige Knöllchenbakterien sollen imstande sein, elementaren Stickstoff (N_2) sich anzugliedern und zum Aufbau ihrer Substanz zu verwerten. Von anderen Lebewesen ist eine solche Fähigkeit nicht bekannt.

H^+ und OH^-, die für das Wachstum so eminent wichtige Oxydationsformel für Kohlenstoff lautet daher nicht

$$C + O_2 = CO, \text{ sondern } C^{++++} + 4(OH^-) = C\begin{matrix} OH \\ OH \\ OH \\ OH \end{matrix}.$$

$C(OH)_4$ zerfällt in $H_2CO_3 + H_2O$, H_2CO_3 in $H_2O + CO_2$.

Das Wachstum der Molekularketten in wässeriger Lösung bietet uns chemisch ein noch nicht völlig gelöstes Rätsel trotz obiger Feststellung, daß alles Wachstum auf Austritt von H und OH aus zwei benachbarten Molekülen beruht. Es erhebt sich die Frage, wie kommt der Wasseraustritt innerhalb der lebendigen Substanz, also innerhalb eines wasserhaltigen Mediums zustande, während im Reagensglase die Synthesen durch die schärfsten wasserentziehenden Mittel wie Eisessig erzwungen werden. Wo Säure und Base zusammenwachsen zu einem Salzmolekül, tritt freilich auch im Wasser H^+ und OH^- unter Wärmeentwicklung zu Wasser zusammen, bei der Bildung der Molekularketten der lebendigen Substanz handelt es sich aber im wesentlichen um Zusammenschluß von nur ganz minimal dissoziierenden Substanzen. Prinzipiell besteht allerdings kein Unterschied zwischen der Bindung von Säure und Base zu einem Salz und der Bindung zweier Zuckermoleküle zu einem Doppelmolekül oder der Bindung vieler Zuckermoleküle zu einem riesigen Glykogenmolekül oder Stärkemolekül, aber praktisch wachsen Zuckermoleküle in wässeriger Lösung nicht von selber, das heißt mit meßbarer Geschwindigkeit, zu Stärkemolekülen zusammen. Theoretisch ist die Geschwindigkeit der Reaktion Zucker minus Wasser gleich Stärke auch in wässeriger Lösung nicht Null, praktisch kommt sie nicht in Frage. Die lebendige Substanz bedient sich der chemisch noch unbekannten Enzyme oder Fermente, um das Wachsen der Moleküle unter Wasseraustritt wie das Spalten der Riesenmoleküle unter Wassereintritt mit meßbarer Geschwindigkeit ausführen zu können. Ohne Enzymwirkung erfolgt kein Wachsen der lebendigen Substanz, da die Enzyme zur Bildung ihrer Bausteine unbedingt erforderlich sind. Über das Wesen der Enzymwirkung besitzen wir noch keine klaren physikalisch-chemischen Darstellungen, es möge daher hier nur kurz die Annahme des Verfassers erwähnt werden, daß die Enzyme solche Kolloide sind, die ein starkes Adsorptionsvermögen (oder Lösungsvermögen) für H^+ resp. OH^- einerseits, für das fermentierende Substrat andrerseits besitzen. Wird bei der Synthese der Stärke aus Zuckerlösung durch Diastase jede Spur gebildeten Substrats (der Stärke), infolge der Adsorption durch das Enzym Diastase aus einer wäßrigen Lösung entfernt, so muß unmittelbar eine Neubildung von Stärke in der wässerigen Lösung vor sich gehen, da die Dissoziationskonstante keiner Schloßstelle der Moleküle gleich Null sein kann. Jede OH-Gruppe einer organischen Verbindung kann als schwächste Base angesehen werden, jede H-Bindung als schwächste Säure. Bei Entfernung eines Reaktionsproduktes aus einer Lösung tritt automatisch Wiederneubildung der gleichen Menge auf Grund der chemischen

Gleichgewichtssätze ein. Es würde zu weit führen, hier näher auf obigen ganz hypothetischen Mechanismus der Enzymwirkung einzugehen, es sei vielmehr hier auf die wichtigste Lücke in unserer Kenntnis von den Ursachen des Wachstums der Moleküle in der lebendigen Substanz hingewiesen. Enzymwirkung ist an die Anwesenheit von Wasser gebunden, wie schon oben bemerkt, jeder chemische Eingriff, der die Enzymwirkung schädigt, schädigt auch das Wachstum der Organismen. Daß ohne Enzymwirkung kein Wachsen der lebendigen Substanz stattfinden kann, ist ein wichtiger Unterschied gegenüber dem Wachsen der künstlichen Zellen, in denen die Wandbestandteile, z. B. Kupferion und Ferrocyanion, mit endlicher Geschwindigkeit zur Ferrocyankupfermembran sich vereinigen ohne Geschwindigkeitsbeschleunigung durch ein Enzym.

Chemische Grundlage für alles Wachstum ist die gleichzeitige Anwesenheit aller Primärbausteine der lebendigen Substanz in der Nähe des wachsenden Organismus und stete Zufuhr aller Primärbausteine während der ganzen Dauer des Wachstumsprozesses. Die Anforderung an die chemische Beschaffenheit der Primärbausteine ist im einzelnen bei Pflanzen und Tieren sehr verschieden.

Die chemische Betrachtung der Wachstumserscheinungen lehrt uns die Bildung der lebendigen Substanz weder auf Gravitation, noch auf Diffusion zurückzuführen, sondern auf chemische Affinität, die zwar zum großen Teil auf Elektrodifferenz zurückgeführt werden kann, aber doch nicht in allen Fällen. Ein Teil der für das Wachstum so wichtigen Adsorptionserscheinungen weist auf eine maßgebende Rolle der Anordnung der Moleküle im Raum, also der Morphologie der Moleküle hin.

Die physikalischen Grundlagen des organischen Wachstums sind nach der Besprechung der chemischen Bausteine des organischen Wachstums leichter verständlich. Da die Neubildung der Kolloidmembran der lebendigen Substanz nur bei Enzymwirkung vor sich gehen kann, ist alles organische Wachstum in verhältnismäßig enge physikalische Grenzen eingeschlossen. Kälte verhindert Enzymwirkung, also auch das Wachstum, Hitze zerstört alle organischen Substanzen. So ist das lebendige Wachstum aus chemischen Gründen auf Temperaturen angewieses, die nicht wesentlich unter Null Grad und nicht wesentlich über 70° liegen dürfen. Für die Mehrzahl der Organismen ist sogar ein Wachstum über 50° ausgeschlossen und nur einige thermostabile Bakterien und Algen machen eine Ausnahme. Bei genügender Zufuhr der chemischen Bausteine ist der Wachstumsprozeß der lebendigen Substanz in hohem Maße in seiner Geschwindigkeit abhängig von der Temperatur. Ebenso wie chemische Reaktionen durch Temperaturerhöhung um etwa 10° in ihrer Geschwindigkeit auf das Zwei- bis Dreifache gesteigert werden, so erfährt auch das Wachstum der Organismen innerhalb gewisser Temperaturgrenzen eine Beschleunigung gleichen Grades. O. Hertwig fand bei der Entwicklung von Froscheiern im Wasser von Temperaturen zwischen 6 und 24°, daß die verschiedenen Entwicklungsstadien Blastula, Gastrula, Larvenstadium um so rascher erreicht werden, je höher die Temperatur ist und daß die Geschwindigkeit bei Steigerung der Tem-

peratur um 10° fast verdreifacht wird. Enzymatische Prozesse steigern ihre Geschwindigkeit innerhalb der Wachstumstemperaturen bei Erhöhung der Temperatur um 10° meist weit rascher als um das Dreifache bis zum Siebenundeinhalbfachen der Ausgangsgröße, verhalten sich also anders als wachsende Organismen, während der Stoffwechsel bei einigen Organismen die gleiche Steigerung bei Temperaturerhöhung erfährt, wie das Wachstum So fand Clausen bei Lupinenkeimlingen, Weizenkeimlingen und Syringablüten die abgegebene Kohlensäuremenge um das Zweiundeinhalbfache ansteigen, bei Steigerung der Temperatur um 10°. Wollen wir uns über die hieraus zu folgernde Abhängigkeit der Wachstumsgeschwindigkeit von der Größe der Dissimilation der lebendigen Substanz Rechenschaft geben, so müssen wir daran denken, daß die Wachstumsgeschwindigkeit direkt abhängig sein muß von der Geschwindigkeitszufuhr der chemischen Bausteine des Wachstums. Ohne die Anwesenheit der chemischen Bausteine kein Wachstum. Chemische Bausteine für den Ansatz neuer lebendiger Substanz liefert aber nicht die Assimilation der Nahrung, die liefert zuerst Reservestoffe, sondern die Zerfallsprodukte der Reservestoffe im Stoffwechsel sind die chemischen Bausteine neuer lebendiger Substanz. Füttere ich einen wachsenden Organismus stärker, so setzt er zunächst nur mehr Reservestoffe an, während das Wachstum aus Mangel an chemischen Bausteinen sogar sistieren kann. Erhöhe ich dagegen durch irgend einen Vorgang, z. B. Temperatursteigerung, die Dissimilation der Reservestoffe, so bilden sich im Stoffwechsel Zerfallsprodukte, die als chemische Bausteine für den Aufbau neuer lebendiger Substanz Verwendung finden können. Die Zerfallsprodukte der lebendigen Substanz und der Reservestoffe im Stoffwechsel während der Lebensprozesse liefern die chemischen Bausteine für die Erzeugung neuer lebendiger Substanz dagegen im allgemeinen nicht die neu aufgenommene, noch nicht assimilierte Nahrung direkt. Da die Wachstumsgeschwindigkeit abhängig sein muß von der Anwesenheit der chemischen Bausteine in molekularer Nähe der wachsenden Kolloidmembranen der lebendigen Substanz, so ist die Geschwindigkeit des Zerfalls des Protoplasmas und der Reservestoffe der wichtigste Faktor für die Wachstumsgeschwindigkeit.

Wollen wir die nähere chemische Natur der Wachstumsbausteine kennen lernen, so müssen wir untersuchen, welche Bestandteile bei der Dissimilation dieser Substanz im Stoffwechsel entstehen. W o h i n e i n e i n G e w e b e b e i m S t o f f w e c h s e l z e r f ä l l t, d a r a u s b a u t e s s i c h a u c h n e u w i e d e r a u f b e i m W a c h s t u m. Zerfiele Eiweiß beim Stoffwechsel direkt in Kohlensäure, Wasser, Ammoniak und Schwefelsäure, so müßten diese Spaltüngsprodukte sich beim Wachstum durch Enzymwirkung wieder zu Eiweiß zusammenfügen lassen. Dieselben Enzyme, die den Zerfall bewirken, bewirken auch das Wachstum der neuen lebendigen Substanz. Die Stoffwechselprodukte sind die Wachstumsbausteine.

Die Beschaffuug der chemischen Bausteine bildet allerdings, wie wiederholt hervorgehoben, die Fundamentalbedingung für jedes Neuwachstum; ist aber nicht die einzige Folge gesteigerten Zerfalles im Stoffwechsel. Der

Zerfall der Gewebe und der Reservestoffe bewirkt durch Steigerung des osmotischen Druckes der Gewebsflüssigkeiten ein Zuströmen von Wasser und eine Erhöhung des Turgors und damit eine Dehnung der Kolloidmembranen der lebendigen Substanz, ohne welche diese ebensowenig durch Intussuszeption wachsen könnte als eine ungedehnte Ferrocyankupfermembran bei einer künstlichen Traubeschen Zelle. Bringen wir eine Luftblase in eine künstliche Traubesche Zelle, so dehnt diese die Wandung und führt durch diese Dehnung schnelles Wachstum der künstlichen Zelle herbei. Die künstlichen Zellen mit den größten Luftblasen wachsen am schnellsten, da die Dehnung der Wandung am größten. In der gleichen Weise wie bei den künstlichen Zellen ist bei der lebendigen Substanz der Zerfall des Protoplasmas und der Reservestoffe im Stoffwechsel in kleinere osmotisch wirksame Moleküle der Grund für erhöhten Turgor und deshalb für erhöhte Wachstumsmöglichkeit durch Intussuszeption. Bei pflanzlichen Organismen können wir direkt beobachten, daß die Gewebsspannung bei raschem Wachstum erhöht gefunden wird und daß bei Abnahme der Spannung das Wachstum sich verlangsamt oder aufhört. Rasch wachsende Pflanzenteile zeigen meist hohen Turgor, ebenso arbeitende Gewebe tierischer Organismen.

Durch den Wachstumsprozeß wird nun auch umgekehrt der Stoffwechsel in zweifacher Weise begünstigt und erhöht. Durch Wegschaffung der Stoffwechselprodukte beim Wachstum wird erstens neue Dissimilation ermöglicht, während Anhäufung der Dissimilationsprodukte den Stoffwechsel hemmen würde und zweitens kann sich die neugebildete Substanz an der Arbeitsleistung der alten beteiligen. Ein arbeitendes Gewebe wächst innerhalb gewisser Grenzen um so stärker, je mehr es arbeitet, aus den oben geschilderten Gründen. Freilich wird besonders bei tierischen Organen das Wachstum nicht etwa um den Betrag der Stoffwechselsteigerung zunehmen. Der größte Teil der Stoffwechselprodukte wird weggeführt, nur ein kleiner Teil für Neuansatz verwendet. Wie wir sahen, ist die osmotische Wasseraufnahme eine wichtige Phase bei dem Wachstum der lebendigen Substanz, die der Stoffneubildung vorangeht, um eine innere Oberfläche zu schaffen, die durch Adsorption (Intussuszeption) neugebildete Substanz in sich aufnehmen kann.

Der osmotische Druck einer Lösung, in der Organismen zum Wachsen gebracht werden, beeinflußt ganz direkt die Wachstumsgröße. So fand Loeb, daß Tubularia rascher wächst in verdünnterem als in konzentriertem Seewasser, für eine ganze Reihe von Meeresorganismen gilt das gleiche, selbst die Endgröße der Meerestiere erweist sich als abhängig vom osmotischen Druck des umgebenden Mediums, indem einige Organismen kleiner bleiben im konzentrierteren Meerwasser.

Während der osmotische Druck eine wichtige Rolle bei den Wachstumsvorgängen spielt, kommt von physikalischen Faktoren dem Gasdruck, resp. den Schwankungen des Gasdruckes auf der Erdoberfläche nur eine sehr untergeordnete Rolle zu. Erhöht man die Dichte des Sauerstoffs in der Atmosphäre, so erzeugt man bei einzelnen Pflanzen

Wachstumsbeschleunigungen, bei höheren Sauerstoffdrucken dagen erlischt Stoffwechsel und Wachstum der Organismen. Reiner Phosphor verbrennt in reinem Sauerstoff nicht, sondern nur in verdünntem, in Analogie mit dem Erlöschen der Sauerstoffzehrung in den Organismen bei allzu hohem Partiardruck des Sauerstoffs, während eine ganze Reihe von anorganischen und organischen Oxydationen im Reagensglas, auch bei sehr hohen Partiardrucken des Sauerstoffs ungestört von statten gehen. Eine Reihe von Organismen, die anaeroben Bakterien, vermögen nur bei Abwesenheit von freiem Sauerstoff in ihrer Umgebung zu wachsen, trotzdem Sauerstoff zu den allen Organismen absolut unentbehrlichen primären Bausteinen gehört. Diese Bakterien entnehmen chemisch gebundenen Sauerstoff ihrer Nahrung und verwenden ihn beim Aufbau ihrer Substanz, sie vermögen aber nicht, freien Sauerstoff im umgebenden Medium zu verwerten.

Das Licht gehört nicht zu den allen Organismen gemeinsamen Wachstumsbedingungen, da eine ganze Reihe niederer Lebewesen bei völligem Lichtabschluß zu wachsen vermögen. Bei den chlorophyllführenden Pflanzen ist allerdings das Licht das Mittel für die Umformung der Kohlensäure der Luft in Wachstumsbausteine und damit Wachstumsbedingung, aber selbst diese Organismen wachsen rascher im Dunkeln, wo die Dissimilation überwiegt, als im Licht, wo die Assimilation die Oberhand gewinnt. Das Wachstum erfolgt auch hier nicht direkt durch Assimilation, sondern erst beim Zerfall der Assimilationsprodukte. Die in den Pflanzen unter dem Einflusse des Lichtes gebildete Stärke ist zunächst kein Baumaterial, sondern Reservesubstanz für den Stoffwechsel. Erst nach der Zerlegung der Stärke in Zucker durch Enzyme liefert sie die Bausteine für das Wachstum der lebendigen Substanz. Das Licht gehört nach dieser Anschauung zu den nur indirekt das Wachstum beeinflussenden physikalischen Faktoren.

Elektrische Beeinflussung der Wachstumsprozesse kommt für die Organismen anscheinend unter natürlichen Bedingungen wenig oder gar nicht in Frage. Wenn man bei Zuführung schwacher elektrischer Ströme bei Pflanzenkeimlingen rascheres Wachstum beobachtet haben will, so erklärt sich dieser Einfluß durch die Erhöhung der assimilatorischen Prozesse infolge der zugeführten elektrischen Ströme. Auch in diesem Falle beruht die Wachstumsbeschleunigung auf einer Vermehrung der Wachstumsbausteine durch Zerfall der Reservesubstanzen und osmotischer Dehnung der Kolloidmembranen durch Zuströmen von Wasser zu den neu enstandenen, osmotisch wirksamen Zerfallsprodukten, wodurch die innere wachsende Oberfläche vergrößert wird. Die Wachstumsgeschwindigkeit wird in vielen Fällen proportional sein der wachtumsfähigen inneren Oberfläche, wie der Zahl der Wachstumsbausteine in deren molekularer Nähe.

Eine Betrachtung der energetischen Grundlagen des Wachstums hat von der Tatsache auszugehen, daß wir das Leben als einen Arbeitsvorgang anzusehen haben, von dem bei vielen Organismen die Wachstumsarbeit den ausgedehntesten und in die Augen fallendsten Abschnitt

darstellt. Alles organische Wachstum auf der Erde beruht auf der Lebensarbeit der chlorophyllhaltigen Pflanzen, welche Energie des Sonnenlichtes in chemische Spannkraft umzusetzen, die alsdann in den höheren tierischen Organismen in Wärme und teilweise in mechanische Bewegung umgesetzt werden kann. Wie zwei energetische Antagonisten stehen sich Pflanzen- und Tierwelt gegenüber. Beruht die Lebensarbeit der chlorophyllhaltigen Pflanzenwelt in einer Verlangsamung der Abkühlung der Erdoberfläche durch Bewahrung der Sonnenenergie und durch Verlangsamung der Strahlung der Erde in den Weltenraum und damit in einer Verzögerung des Alterns unseres Mutterplaneten, so besteht die Lebensarbeit der chlorophyllosen Organismen mit dem Menschen an der Spitze in der Rückverwandlung der von den Pflanzen aufgespeicherten Spannkraft letzten Endes in strahlende Wärme, die bei der ständigen Abkühlung in den Weltenraum der Erdoberfläche verloren geht. Für die Energiebilanz der Erdoberfläche stellen die Pflanzen das assimilatorische, die Tiere das dissimilatorische Element dar. Der Mensch zeigt seine Sonderstellung im Tierreich durch die Größe seiner Gegenarbeit gegen die Lebensarbeit der Pflanzenwelt. Was ungezählte Generationen von Pflanzen in ihrer Lebensarbeit an chemischer Spannkraft aufgespeichert haben, niedergelegt in den Steinkohlenablagerungen der Erdoberfläche, setzt der Mensch in kurzen Zeiträumen in Wärme um, im Dienste seiner Kulturarbeit, gegenüber der die Lebensarbeit der gesamten Tierwelt allmählich zur Bedeutungslosigkeit herabsinkt. Das jährliche Wachstum der Pflanzen auf der Erdoberfläche ist bereits seit Jahren nicht mehr imstande, dem Energiebedarf der Menschheit zu genügen. Trotzdem ist heute noch das Wachstum des Menschen mit der Menschheit, wie das der gesamten Tierwelt und der Welt der chlorophyllosen Pflanzen und Protisten auf die Lebensarbeit der Chlorophyllträger angewiesen, da sie nicht imstande sind, den größten Teil der Wachstumsarbeit selber zu leisten. Sie sind nicht imstande, ihren Körper aus den elementaren Grundstoffen, wie sie sich auf der Erdoberfläche finden, aufzubauen. Wir wissen zwar nicht, ob nicht jede lebendige Substanz noch ererbte Reste der Fähigkeit besitzt, aus Kohlensäure, Wasser, Ammoniak und Salzen die chemischen Bausteine für ihr Wachstum sich zu bilden, aber wir wissen, daß alle chlorophyllosen Organismen die Zufuhr von energiehaltiger Nahrung vom ersten Anfang ihres individuellen Lebens an nötig haben. Die Wachstumsarbeit erscheint recht verschieden für zwei Organismen, von denen der eine sich die lebendige Substanz aus Wasser, Kohlensäure, Ammoniak und Salzen aufbauen muß, während der zweite neben fertig zubehauenen Bausteinen, Fetten, Kohlehydraten, Eiweißkörpern oder deren Spaltungsprodukten auch noch in ihnen die für die Weiterverarbeitung der Nahrung und deren Zusammensetzung zu lebendiger Substanz nötige Energie mitgeliefert bekommt. Den größten und schwersten Teil der Wachstumsarbeit leistet die Tierwelt nicht selber, es hängt daher die Größe des Zuwachses an Tiergewicht auf der Erdoberfläche (das Gewicht der Menschheit einbegriffen)

heute noch unmittelbar von der Größe der Wachstumsarbeit der Pflanzenwelt ab und kann die von dieser vorgezeichnete Größe heute noch nicht überschreiten. Die Wachstumsarbeit der Tier- und Pflanzenwelt (richtiger gesagt, der chlorophyllhaltigen und chlorophyllosen Organismen) verläuft annähernd proportional; steigt die eine, so steigt auch die andere. Wohl könnte die Pflanzenwelt, nicht aber die Tierwelt verhältnismäßig stärker zunehmen. Daß der Mensch, abgesehen von der Steinkohlenverbrennung, auch durch Waldverwüstung, durch die ganze Gebirgszüge verkarsten und ihres Pflanzenwuchses beraubt werden, und Kontinente wie Nordamerika fast ihren ganzen Waldbestand einbüßen, in die Wachstumsmöglichkeiten von Tier- und Pflanzenwelt maßgebend eingreift, sei hier nur kurz erwähnt. Die Größe der Wachstumsarbeit, die die Pflanzen leistet, läßt sich annähernd schätzen aus der Verbrennungswärme der lebendigen Substanz, deren chemische Spannkraft ja das Ergebnis der Pflanzenwachstumsarbeit darstellt. Die Arbeit, die die wachsenden Pflanzen zu leisten haben ist allerdings größer als die Oxydationsenergie der lebendigen Substanz, da kein Prozeß in der Natur mit 100prozentigem Nutzeffekt geleistet werden kann; wie groß aber die von Pflanzen wirklich geleistete Wachstumsarbeit bei Bildung der Einheit der lebendigen Substanz ist, scheint bisher nicht genauer bestimmt worden zu sein. Der nähere Modus des Wachsens der Körpersubstanzen ist noch unaufgeklärt, namentlich der Modus der Bildung der Eiweißsubstanzen aus Kohlensäure, Wasser, Ammoniak und Schwefelsäure, das Wachsen der Moleküle bedarf an allen Stellen in gleicher Weise noch der grundlegenden Aufklärung, wie die Physiologie des Wachstums überhaupt.

Die Arbeit, die die tierischen Organismen beim Wachstum zu leisten haben, besteht erstens in dem Aufwand von Bewegungsenergie und Beschaffung der beim Wachstum erforderlichen Nahrungsmenge über den Lebensbedarf ohne Wachstum hinaus, zweitens in dem Aufwand an Energie zur physikalischen und chemischen Zerkleinerung der Moleküle im Verdauungsraum, die den Wachstumsbedarf in resorptionsfähige Form bringt, drittens in dem Aufwand an Energie zur Rückverwandlung der resorbierten Stoffe in Reservestoffe, da vermutlich nur in seltenen Fällen die diffusiblen organischen Verdauungsprodukte beim Wachstum direkt Verwendung finden, viertens in dem Aufwand zum Transport der rückverwandelten Nahrung zu den Stellen des Verbrauches, fünftens in dem Aufwand zur Zerlegung der Reservestoffe in Wachstumsbausteine, sechstens in dem Aufwand zur Verwandlung der Wachstumsbausteine in lebendige Substanz. Diese sechs Aufwendungen an Arbeit zusammen bilden die Wachstumsarbeit der lebendigen Substanz in den tierischen Organismen. Die Gesamtarbeit erscheint recht klein, wenn wir sie mit der Arbeit der Pflanzen vergleichen, die die lebendige Substanz aus den primären Bausteinen direkt aufzubauen haben. Man darf bei Berechnung der Wachstumsarbeit nicht vergessen, den Brennwert der Wachstumbausteine abzuziehen. Bei den chlorophyllhaltigen Pflanzen ist der Brennwert der

Bausteine so gut wie Null, die gesamte Oxydationsenergie der aufgebauten lebendigen Substanz ist daher der Wachstumsarbeit zuzurechnen, bei den übrigen Organismen dagegen ist der Brennwert der Wachstumsbausteine nur unerheblich niedriger als der Brennwert der lebendigen Substanz, wir dürfen nur die Differenz beider der Wachstumsarbeit zurechnen. Bei der Berechnung der Arbeit, die ein Holzhaus zu bauen kostet, dürften wir ebensowenig den Brennwert des benutzten Bauholzes zur Bauarbeit rechnen, nur die Bearbeitung, der Transport und die Zusammenfügung der Hölzer setzen die Bauarbeit eines Holzhauses zusammen.

Die Wachstumsarbeit der Pflanzen gleicht dem Aufbau eines Hauses ohne jedes Hilfsmittel. Die Ziegel müssen erst geformt und gebrannt werden, die Bauhölzer gefällt und zubehauen. Die Wachstumsarbeit der übrigen Organismen gleicht der Arbeit, aus einem fertigen Gebäude durch Abbruch unter Benutzung der Ziegel und Bauhölzer ein neues Haus in anderer Anordnung aufzubauen. Die chemische Differenz der verschiedenartigen Lebewesen beschränkt sich in der Hauptsache auf quantitative Differenzen bei der Benutzung der allen Lebewesen gemeinsamen Bausteine, die in verschiedenen Lebewesen hintereinander Verwendung finden, bis sie sich im Stoffwechsel in die Elementarbestandteile aufgelöst haben. Von dem Fett der Kohlpflanze geht ein Teil in das Fett der kohlfressenden Raupe über, von der Raupe auf den Singvogel, dem die Raupe zum Futter dient, von dem Singvogel auf den Raubvogel, von dem toten Raubvogel auf die Insekten, denen der Leichnam des Raubvogels zur Nahrung dient, bis schließlich kein Teil mehr der vollständigen Verbrennung zu Wasser und Kohlensäure im Stoffwechsel entgangen ist. Die Tierwelt als Parasit der Pflanzenwelt wächst auf Kosten schon verwendeten Materials, während ein Teil der Pflanzen aus selbstgeschaffenem Material ihren Organismus neu aufzubauen imstande ist. Ob wir die Wachstumsarbeit der Tiere als groß oder klein bezeichnen, hängt ab von der Größe der gleichzeitig ablaufenden Lebensarbeit, von der Größe des Kraftwechsels der wachsenden Organismen. Im Beginne des Lebens diente der weit überwiegende Teil der Lebensvorgänge dem Wachstumsprozeß, die Wachstumsarbeit erscheint daher mit Recht sehr groß im Lebensanfang. Je mehr die übrigen Lebensfunktionen der Organismen in die Erscheinung treten, desto mehr tritt der Aufwand für die Wachstumsprozesse in den Hintergrund. Der Bruchteil des gesamten Stoffwechsels, der für das Wachstum aufzuwenden ist, der sogenannte Wachstumsquotient, ist je nach der Stärke der Lebensbetätigung in jedem Moment des Lebens ein anderer. Im Beginne des Lebens der Eins nahekommend, nähert er sich beim Lebensende der Null, ohne diese jemals erreichen zu können, da die Wachstumsprozesse niemals vollständig aufhören. Es ist von großer Bedeutung, sich klar zu machen, daß die verschiedenen Organismen nicht etwa einen einzigen Wachstumsquotienten haben, der für sie charakteristisch wäre, sondern in jedem Lebensmoment einen anderen Wachstumsquotienten. Der

Wachstumsquotient der sich furchenden tierischen Eizelle und desselben völlig ausgewachsenen, schwer arbeitenden Individuums unterscheiden sich annähernd voneinander wie Eins von Null. Allerdings gibt es keinen Organismus, der ganz allein Wachstumsarbeit verrichtete ohne jede andere Lebensbetätigung, doch gehört bei vielen rasch wachsenden Mikroorganismen auch der oxydative Abbau zu der Vorbereitung der Wachstumsprozesse, so daß wir von einer wachstumsfremden Lebensäußerung nichts zu sehen bekommen, namentlich bei unbeweglichen, fermentativ äußerlich inaktiven Spaltpilzen. Bei den komplizierteren Organismen hören die Wachstumsprozesse auch im höchsten Alter während des Lebens niemals an allen Stellen gänzlich auf, nicht einmal im Moment des Todes der Bewegungsmaschine; man denke an die Teilung der Zellen der Keimschicht der Epidermis in den Haarwurzeln; immerhin dienen im Lebensanfang den höheren Organismen alle Prozesse der Wachstumsfunktion, im ausgewachsenen Zustande dagegen tritt die Wachstumsarbeit ganz zurück hinter den speziellen Lebensäußerungen der differenzierteren Organismen, deren jeder eine besondere Rolle im Haushalt der Natur zu spielen hat.

Man spricht in übertragenem Sinne wohl von einer Wachstumskraft. Dieser bildliche Vergleich liegt nahe, wenn man von einer Wachstumsarbeit spricht, denn was Arbeit verrichten kann, nennt man eine Kraft- oder Energieform. Es ist besonders notwendig, zu zeigen, daß es keine Energieform gibt und geben kann, die man als Wachstumskraft bezeichnen darf, weil selbst bei energetischen Betrachtungen über das Wachstum in jüngster Zeit dem Wachstum jedes Organismus eine bestimmte Grenze zugeschrieben wurde, die sich auf keine Weise hinausschieben ließ. Wäre dies richtig, so würde man dem Wachstum wie jeder anderen Energieform eine gewisse Kapazität zuschreiben können und eine Intensität, die man durch die Wachstumsgeschwindigkeit messen könnte oder durch die Größe des Wachstumsquotienten, wenn man diesem, wie es fälschlicherweise geschehen ist, eine konstante Größe im Leben der Organismen zuschreibt. Wäre diese Anschauung richtig, dann wäre nachträglich die überwundene Lehre von dem Bestehen einer Lebenskraft glänzend gerechtfertigt, denn organisches Wachstum und Leben lassen sich nicht voneinander abgrenzen. Es ist, wie oben bereits auseinandergesetzt, ganz unrichtig, von einem konstanten Wachstumsquotienten der verschiedenen Organismen zu sprechen, ebenso unrichtig ist es aber, zu glauben, daß das Wachstum durch geleistete Arbeit in seiner Funktion irgendwelche Abnahme erleidet. Das organische Wachstum der lebendigen Substanz nimmt ebensowenig ab durch die Wachstumsfunktion wie das Wachstum eines Krystalls oder eines Planeten. Wachstum ist der Ausdruck einer energetischen Situation, nicht einer Energieform, und deshalb in seiner Größe nur durch äußere Faktoren beschränkt. Würde das Wachstum der Spaltpilze nicht durch Nahrungsmangel energetisch ebensowohl wie chemisch beschränkt, würde nichts sie hindern, Ballen zu bilden, die unser Sonnensystem an Größe übertreffen würden. Eine Erschöpfung der Wachstumskraft

durch eine Anzahl von Teilungen bei günstigster äußerer Situation wird nicht beobachtet. Wenn man beobachtet haben will, daß von Einzelligen einige Infusorien nach einer gewissen Anzahl von Zellteilungen degenerieren und erst durch Kernaustausch wieder zu neuer Teilungsfähigkeit gebracht werden können, so liegt dies an äußeren Bedingungen, nicht an der Erschöpfung der Zellteilungsfähigkeit, vergleichbar dem Aufbrauchen einer Energiemenge. Nicht einmal die Zellen der höchsten Organismen altern und versagen nach einer bestimmten Zahl von Zellteilungen unter günstigen äußeren Bedingungen. Die Überimpfbarkeit der bösartigen Tumoren, Carcinome und Sarkome hat die Unerschöpflichkeit der Wachstumsfähigkeit und Teilungsfähigkeit der Zellen der höchsten Wirbeltiere erwiesen. Abnahme der Wachstumsfähigkeit erfolgt immer und jederzeit aus Gründen der äußeren Situation, eine innere Grenze für die Vermehrungsfähigkeit der lebendigen Substanz als solcher gibt es ebensowenig wie eine Grenze für das Wachstum einer unbelebten Masse. Es gibt weder eine Umwandlungsfähigkeit von Wachstum in andere Energieformen noch eine den anderen Energieformen vergleichbare wahre Arbeit des Wachstums nach Intensität und Kapazität. Wachstum ist, wie Verfasser ausführte, keine Energieform, sondern das Ergebnis einer energetischen und vor allem einer chemischen Situation.

Wo dem Wachstum bestimmte, anscheinend unüberwindbare Grenzen gesteckt sein sollen, wie die Betrachtung des Todes der höheren Organismen der Pflanzen sowohl wie der Tiere nahelegt, hat die Beschränkung des Wachstums chemische Gründe, es liegt aber keine Beschränkung der Wachstumsmöglichkeit in energetischer Beziehung vor. Die Zellen eines Greises können ungezählte Zellteilungen noch durchmachen (Carcinom), wenn die chemische Veränderung ihrer Substanz verhindert wird, die mit dem Verlust der Wachstumsfähigkeit verknüpft ist und wenn ihnen genügend Nahrung zugeführt wird. Es läßt sich nicht leugnen, daß der Irrtum, als ob jeder befruchteten Eizelle nur eine bestimmte, energetisch genau umgrenzte Zahl von Zellteilungen zugewiesen wäre, bei oberflächlicher Betrachtung der Lebensvorgänge leicht entstehen kann, und es erscheint zunächst befremdlich, daß trotz verschiedenster Lebensumstände die häufig annähernd gleiche Lebensdauer verwandter Organismen auf Ähnlichkeit der chemischen Situation der lebendigen Substanz sollte zurückgeführt werden können. Eine eingehendere Analyse der Wachstumsvorgänge lehrt uns aber die Unerschöpflichkeit (Unsterblichkeit) der lebendigen Substanz und die Ursachen des Todes der vielzelligen Organismen (der höheren Organismen) erkennen.

Jeder kompliziertere Organismus setzt sich aus vier für die Wachstumsfunktion ganz verschieden zu bewertenden Bestandteilen zusammen, nämlich erstens aus dem Protoplasma oder der lebendigen Substanz, zweitens aus den paraplasmatischen festen Maschinenbestandteilen, drittens aus den Reservestoffen und viertens aus den flüssigen und festen Sekreten oder Abscheidungen.

Der wichtigste dieser vier Bestandteile ist das Protoplasma, das wir auch entsprechend der Allgemeingültigkeit des Massenwirkungsgesetzes bei den Lebensvorgängen als die aktive Masse bezeichnen können. Nur das Protoplasma besitzt die Fähigkeit einer aktiven Masse im physikalischen Sinne, daß das Neuerzeugte sofort an der Fähigkeit zu wachsen teilnimmt. Nur das Protoplasma vermag aktiv zu wachsen, die drei anderen Kategorien von Körperbestandteilen werden nur passiv im Anschluß an die Funktionen des Protoplasmas abgelagert. Nur solange das neuerzeugte Protoplasma mit der Muttersubstanz chemisch annähernd identisch bleibt, behält es das Vermögen des aktiven Wachstums. Jede erhebliche chemische Umlagerung im Protoplasma ist mit Verlust der Aktivität verknüpft. Ohne Tätigkeit des Protoplasmas findet keine geordnete Massenzunahme der anderen drei Kategorien von Körperbestandteilen statt, da keine der drei Kategorien imstande ist, Enzyme zu erzeugen. Ohne Enzymwirkung ist kein organisches Wachstum denkbar. Wenn eine wachsende Protoplasmamenge in jeder Zeiteinheit einen größeren Zuwachs an Masse erfährt, so braucht es sich zunächst durchaus nicht um eine Katalyse zu handeln, sondern wir haben die Aufgabe, zu untersuchen, ob der Zuwachs der Masseneinheit in der Zeiteinheit zugenommen hat. Nur wo wir eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit der Masseneinheit festgestellt haben, haben wir ein Recht, von einer Beschleunigung des Wachstums zu reden. Bei einer nur absoluten Zunahme der Gewichtsvermehrung einer wachsenden Substanz liegt es viel näher, an die Massenwirkung zu denken, als an eine Katalyse. Bei gleicher chemischer Situation muß die doppelte Masse natürlich die doppelte absolute Zunahme aufweisen, damit die relative Zunahme, die Zunahme der Masseneinheit, die gleiche bleibt. Wie bekannt, vermehrt sich jede aktive Masse, deren Neuerzeugtes die Fähigkeiten der Muttersubstanz besitzt, nach der Formel e^x. Gilt das Gesetz der Massenwirkung, so muß auch z. B. die Menge der Bakteriensubstanz in genügenden Nährlösungen, in der die Unabhängigkeit der einzelnen Bakterien gesichert ist, so lange nach der Formel e^x zunehmen, bis die Bakterien beginnen, wegen Raummangel oder Nahrungsmangel sich gegenseitig im Wachstum zu behindern, wodurch die Zunahmegeschwindigkeit der Masseneinheit abnimmt. Das Gesetz der Massenwirkung gilt für das Wachstum jeder lebendigen Substanz. Bei gleicher chemischer Situation spielt die Zahl der bereits abgelaufenen Zellteilungen gar keine Rolle. Bei unveränderter chemischer Situation ist die lebendige Substanz als unsterblich anzusehen, die Wachstumsgeschwindigkeit der Masseneinheit konstant, die Zunahmegeschwindigkeit proportional der Masse lebendiger Substanz. In unserem Beispiel ist die Wachstumsgeschwindigkeit der Bakterien proportional der Zahl der Bakterien, weil die Zahl der Bakterien der Masse der Bakterien proportional laufen muß. Die Oberfläche der Bakterien geht der Zahl der Bakterien ebenso proportional wie der Masse, indem die doppelte Masse Bakteriensubstanz die doppelte Oberfläche besitzt, da sie auf die doppelte Zahl von Bakterien sich verteilt.

Der Irrtum wäre leicht verzeihlich, wenn auch bei den Bakterien die Wirkung eines Oberflächengesetzes für das Wachstum angenommen würde, obwohl nicht die Oberfläche, sondern die aktive Masse die Geschwindigkeit der Zunahme bestimmt. Überall, wo die aktive Masse der Oberfläche proportional geht, resp. umgekehrt die Oberfläche der aktiven Masse, wird eine scheinbare Beziehung der Oberfläche zur Wachstumsgeschwindigkeit sich berechnen lassen trotz der Gültigkeit der Massenwirkung. Bei der Teilung eines Bakteriums in seiner Nährlösung ist keinerlei Beschleunigung des Wachstumsvorganges zu irgend einer Zeit zu konstatieren, wohl aber eine Abnahme bei Nahrungsmangel und Vergiftung der Nährlösung durch Stoffwechselprodukte. Die Wachstumsgeschwindigkeit der Masseneinheit fällt bei den höheren Lebewesen vom ersten Beginn an ab, ihre Kurve ähnelt bei der Mehrzahl der Lebewesen einer Parabel. Die höchste Wachstumsgeschwindigkeit finden wir im Lebensanfang, unter allmählicher Abnahme nähert sich die Wachstumsgeschwindigkeit der Null. Der Grund für die baldige Abnahme der Zunahmegeschwindigkeit der Masseneinheit liegt bei den höheren Lebewesen nicht sowohl in einer Verminderung der Zufuhr der Wachstumsbausteine, als vielmehr in einer Abnahme der aktiven Substanz im Rohgewicht. Die Eizelle der meisten Tiere besteht nur zum allerkleinsten Teil aus aktiver Substanz, zum allergrößten Teil aus Reservestoffen, festen und flüssigen Sekreten. Die erste Einleitung des Wachstumsvorganges besteht in der Bildung von Enzymen, die die Reservestoffe in Bausteine zerlegen und die Bausteine in lebendige Substanz überführen unter gleichzeitiger Aufnahme von Wasser. Die aktive Masse des sich furchenden Eies wächst auf Kosten der Eireservestoffe. Es steigt also im Lebensanfang die Menge der aktiven lebendigen Substanz im Rohgewicht. Berücksichtigt man bloß die äußere Gewichtszunahme, so beruht diese bei vielen wachsenden Organismen anfangs nur auf Wasseraufnahme mit Sauerstoffaufnahme unter Abnahme der Gesamtmenge an Trockensubstanz durch Abgabe von Kohlensäure und anderen Stoffwechselprodukten. Indem die Enzyme des sich furchenden Eies die Reservestoffe in kleinere Moleküle zerlegen, erhöhen sie den osmotischen Druck und führen dadurch das Einströmen von Wasser aus dem umgebenden Medium herbei. Bei den Froscheiern beruht die Massenzunahme der ersten 2 Wochen der Entwicklung auf das Zehnfache des Anfangsgewichtes nur auf Wasseraufnahme. Trotzdem keine feste Nahrung aufgenommen wurde, hat sich durch Enzymwirkung in dieser Zeit die aktive Masse um ein Vielhunderttausendfaches vermehrt auf Kosten der inaktiven Masse der Eizelle. Die Zahl der Zellteilungen in der Zeiteinheit gibt uns später einen guten Schätzungsmaßstab für die Masse der aktiven Substanz im Rohgewicht, denn auf den ersten Lebensstufen geht die Gesamtvermehrung und das Wachstum der lebendigen Substanz der Zahl der Zellteilungen in der Zeiteinheit ungefähr parallel. Wir können die Menge an aktiver Substanz in der befruchtungsfähigen Eizelle schätzen als ungefähr gleich dem Gewicht eines Spermatozoons derselben Art. Die Eizelle des Menschen mit einem Durchmesser von 2×10^{-2} cm hat ein Gewicht

von etwa 4×10^{-6} g; die lebendige Substanz in ihr würde nach den Schätzungen des Verfassers etwa 2×10^{-10} g betragen, also nur etwa den zehntausendsten Teil der Gesamtmasse. Die Enzyme der befruchteten Eizelle zerschlagen die Reservestoffe in Wachstumsbausteine. Ein kleiner Teil von diesen wird verbrannt und im Stoffwechsel der lebendigen Substanz verbraucht, der allergrößte Teil zu neuer lebendigen Substanz durch Enzymwirkung zusammengefügt. Die Wachstumsquotient ist auf dieser Lebensstufe nahe der Einheit, denn die Lebensbetätigung mit Ausnahme der dem Wachstum dienenden Prozesse ist sehr gering. Je größer die Zellzahl des sich entwickelnden Eies, desto größer ist im allgemeinen auch die Zahl der Zellteilungen, doch spielt die Abscheidung fester und flüssiger Sekrete bei den Säugetiereiern selbst in den ersten Lebensmonaten schon eine so bedeutende Rolle, daß wir unmöglich das Wachstum hauptsächlich als Wachstum der lebendigen Substanz beschreiben können. Das Säugerei bildet im Blastulastadium eine gefüllte Wasserblase, mit dünnster Zellhaut überzogen, so daß, wie bei der Eizelle, das Gewicht der aktiven Masse wiederum nur einen ganz verschwindenden Bruchteil des Gesamtgewichtes ausmacht. Bis zum Morulastadium hatte das relative Gewicht der lebendigen Substanz rasch und beständig zugenommen, von da aus nimmt es wieder in sehr rascher Progression ab und erreicht ein Minimum im Blastulastadium. Im Innern der Blastula des Säugereies bildet sich der Leib des zukünftigen Tieres unter anfänglicher rascher Zunahme der lebendigen Substanz nicht mehr allein auf Kosten von Reservestoffen, sondern auch aus der dem umgebenden Medium entnommenen Nahrung, die sich freilich zunächst erst in Reservestoffe umwandeln mag, ehe sie von den Enzymen der aktiven Substanz in Bausteine zerschlagen und in in neue aktive Substanz zurückverwandelt wird. Vom Blastulastadium ab verwandelt sich ein großer Teil der aufgenommenen Nahrung nicht mehr in neue lebendige Substanz, sondern in nicht mehr wachstumsfähige Maschinenteile des werdenden Organismus zur mechanisch vollkommenen Ausführung der speziellen Lebensarbeit. Wenn die paraplasmatischen Substanzen in Tieren und Pflanzen hier als Maschinenteile bezeichnet werden, so soll damit natürlich nicht ausgedrückt werden, daß die Wachstumsfunktion nicht mechanisch bedingt sei. Jeder Bewegungsvorgang in der ganzen Welt verläuft mechanich bedingt, maschinenmäßig, also auch die Wachstumsbewegung. Aus systematischen Gründen ist es aber zweckmäßig, die zu speziellen Zwecken gebauten Teile der höheren Organismen als Maschinenteile zu unterscheiden von ihrem Baumeister, der lebendigen Substanz. Die festen Bestandteile der höheren Organismen sind als Maschinenteile anzusehen. Sie dienen speziellen Aufgaben der Lebensarbeit der Organismen, vermögen aber nicht aktiv zu wachsen wie die lebendige Substanz. Werden die Maschinenteile bei ihrem Funktionieren im Lebenshaushalt beschädigt, so kann nur vermittelst lebendiger Substanz eine Reparatur erfolgen, indem lebendige Substanz die verloren gegangenen Maschinenteile, die selber wachstumsunfähig sind, neu ersetzt, die beschädigten völlig zer-

trümmert und die Reste zum Neuaufbau verwendet. Fehlt lebendige Substanz, so ist Regeneration unmöglich. Bei Tieren wie bei Pflanzen bildet die lebendige Substanz nur einen kleinen Bruchteil des Gewichtes der Organismen. Die höheren Pflanzen bauen vorwiegend statische Maschinen, die höheren Tiere dynamische Maschinen. Als Lebensaufgabe der höheren Pflanzenwelt können wir bezeichnen die Verminderung der Entropie, die Umwandlung der Sonnenenergie in chemische Energie, als Aufgabe der Tierwelt die Vermehrung der Entropie, die Umwandlung von chemischer Energie in strahlende Wärme. Die vollkommensten Pflanzen, diejenigen, welche die größte individuelle Lebensarbeit leisten, besitzen sehr wenig lebendige Substanz im Rohgewicht, die vollkommensten Tiere, ebenfalls diejenigen, welche die größte individuelle Lebensarbeit leisten, besitzen ebenfalls die am vollkommensten ausgebildete, aktiven Wachstums unfähige Bewegungsmaschine. Wachstum und Lebensarbeit stehen in einem gewissen Gegensatz. Entlastet von den Funktionen der Fortpflanzung und Regeneration, arbeiten die Maschinenteile des Organismus weit ökonomischer als ein Zellhaufen, bei dem jedes Zellindividuum neben seiner speziellen Lebensarbeit noch die Wachstumsfunktion sich bewahrt hat. Je weiter das Leben fortschreitet, um so mehr übernehmen bei den Tieren Fibrillen, die aus dem Protoplasma abgeschieden werden, die Funktionen der Formgestaltung, der Bewegung und Reizleitung, so daß der Körper des Menschen für eine Reihe von Funktionen aus einem Zellenstaat in eine Fibrillenmaschine übergeht.

Bei den höheren Pflanzen, Bäumen und Sträuchern dient der Aufbau der statischen Maschinenteile der Möglichkeit der Verteilung arbeitsfähiger Massen auf größerem Raume in einer größeren arbeitenden Oberfläche. Nur nebeneinander angeordnete Pflanzenteilchen vermögen ohne gegenseitige Behinderung ihrer Lebensarbeit, der Aufnahme von Sonnenenergie, nachzukommen, wir sehen daher bei der Mehrzahl der Pflanzen die arbeitende Oberfläche annähernd proportional der aktiven Substanz zunehmen. Es muß hier hinzugefügt werden, daß ebensowenig wie bei den Tieren streng bei den Pflanzen die aktive Substanz nur in eine einzige Oberfläche gebracht ist. Die Pflanze arbeitet aber um so ökonomischer, je weniger die arbeitenden Teilchen sich gegenseitig behindern und das Sonnenlicht streitig machen. Die Größe der Lebensarbeit hängt bei den Pflanzen wie bei den Tieren von der Masse der arbeitenden Substanz ab, von der Oberfläche nur so weit, als diese der aktiven Masse proportional geht. Bei den Pflanzen hat die äußere Oberflächenentwicklung den Zweck, ein Maximum von aktiver Substanz in arbeitsfähige Situation zu bringen; bei den Tieren dient die sehr allgemeine Entwicklung innerer Oberflächen demselben Zweck. Die Pflanzen wachsen unter Faltung der Gewebe nach außen. Die höheren Tiere wachsen im Lebensanfang wie die Pflanzen unter Faltung der Gewebe nach außen (Chorionbildung), im späteren Leben dagegen im Gegensatz zu den Pflanzen durch fast ausschließliche Faltung der Gewebe nach innen unter Bildung innerer aktiver Oberflächen, die fast

die gesamte arbeitende Substanz in einseitiger, die Wirkung des Massengesetzes am wenigsten behindernder Anordnung enthalten. Bei den Nieren der Tiere ist die Arbeit der Harnabsonderung proportional der aktiven Masse, d. h. der Masse der den Harn wirklich absondernden Elemente. Die Harnabsonderung ist nicht proportional der Masse der Niere, weil bei ausgewachsenen Tieren nur ein Teil der Nierensubstanz der Harnabsonderung dient, ein größerer Teil der Blutzufuhr, der Innervation und vor allem der Bildung des bindegewebigen Haltegerüstes der aktiven Massen. Die harnabsondernden Elemente der Niere befinden sich so gut wie einzeilig angeordnet in einer inneren Oberfläche. Gilt das Massengesetz, so muß die Harnabsonderung bei sonst gleichen Umständen dieser inneren Oberfläche parallel gehen, weil diese Oberfläche der Masse der harnabsondernden Elemente proportional ist. Um die Gültigkeit der Wirkung der Masse zu erweisen, dürfen nicht Rohgewichte, sondern die Gewichte der Arbeitselemente verglichen werden. Die Größe der Wachstumsarbeit wird überall da ebenfalls der Oberfläche proportional sein, wo die wachsende Substanz in einer Oberfläche angeordnet ist. Vergleichen wir die Größe der Assimilationsarbeit zweier Bäume, so werden wir nicht finden, daß bei gleicher Bestrahlung die Arbeit dem Gewicht der Bäume parallel geht, wohl aber werden wir finden, daß die Assimilationsgröße der Gesamtoberfläche der Blätter sehr nahe parallel geht und pro Quadratzentimeter Blattfläche bei vielen Pflanzen fast die gleiche ist. Der Grund liegt wieder in der Anordnung der assimilierenden Elemente, deren Masse maßgebend ist in einer Oberfläche, die der Masse annähernd parallel geht.

Die Faltung der wachsenden Gewebe nach innen ist bei den höheren Tieren eine so verbreitete und so allgemeine Eigenschaft geworden, daß tierische Teile, die unter enormer Oberflächenentwicklung nach außen wachsen, wie z. B. die Haare, zunächst durch eine Faltung der wachsenden Keimschicht der Epidermis sich nach innen verlagern, um erst durch eine zweite Faltung nach außen zu gelangen. Das gleiche findet bei dem Wachstum der Zähne, ja des gesamten Nervensystems der höheren Tiere statt. Zunächst versenkt sich das wachsende Gewebe nach innen, um erst sekundär von innen nach außen zu wachsen nach wiederholter Faltung. Der Grund für dieses scheinbar gegensätzliche Verhalten von wachsenden pflanzlichen und tierischen Organismen besitzt doch vielfach eine einheitliche Ursache. Jedes wachsende lebende Gewebe sucht die Zustromfläche der Wachstumsbausteine zu einem Maximum zu gestalten. Bei den Pflanzen strömt neue Substanz (Sauerstoff und Kohlensäure) von außen zu, es vermehrt sich deshalb die äußere wachsende Oberfläche. Bei den höheren tierischen Organismen strömt die Nahrung von innen nach außen, daher erfolgt die Vergrößerung der wachsenden Oberfläche nach innen. Schon die Nahrungsaufnahme der Amöben unter Versenkung von Nahrungsballen in das Protoplasmainnere erscheint als die Einleitung der Umkehr der ursprünglichen Wachstumsfaltung nach außen, die bei den nur flüssige und gasförmige Nahrung genießenden Lebewesen vorherrschen muß, weil bei

diesen die äußere Körperoberfläche die Einstromfläche für die Wachstumsbausteine ist. Diese Vergrößerung der Einstromfläche der Wachstumsbausteine durch das Wachstum ist durchaus keine mystische Besonderheit der lebendigen Substanz, sondern kommt auch anorganischen wachsenden Gebilden zu. In einer Tropfsteinhöhle faltet sich in ganz der gleichen Weise der neugebildete Steinüberzug stets in die Richtung des salzhaltigen Wassers hinein. Er faltet sich nach außen, wo das Wasser von außen herabtropft, er faltet sich nach innen, wo das Wasser durch Spalten sickert und von innen die festen Bestandteile absondert. Krystallwachstum in einer Druse nach innen bildet ein Analogon der Faltung wachsender tierischer Gewebe nach innen. Bei Tieren und Pflanzen gibt es eine große Reihe von Fällen, wo wir nicht einfach die Faltungsrichtung aus der primären Zustromrichtung der Nahrungsbestandteile voraussagen können und wir dürfen nicht erwarten, bei einer Besprechung der Wachstumsvorgänge mehr als Wachstumsregeln aufzustellen, die eine große Reihe von Wachstumserscheinungen bequem zusammenzufassen erlauben. Keinesfalls gibt uns die Konstatierung der Tendenz, die Zustromfläche der Wachstumsbausteine zu einem Maximum zu gestalten, die Handhabe zu einer unfehlbaren Voraussage. Die Tendenz der Vergrößerung der Einstromfläche der Nahrung kann durch Bedingungen entgegengesetzten Art überwunden werden, wie die Sprossung der Gliedmaßenknospen der Tiere nach außen z. B. beweist. Bei den Pflanzen kommen Faltungen nach innen ebensowohl vor, wie bei den Tieren Faltungen nach außen, und doch besteht in der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle beim Wachstum der eben erwähnte Gegensatz in der Faltungsrichtung bei Tieren und Pflanzen.

Die lebendige Substanz von der Konsistenz eines zähen Schaumes wäre ohne Gerüstsubstanzen nicht imstande, bewegungsfähige größere Einheiten zu bilden, bei den Pflanzen werden die Gerüstsubstanzen sehr allgemein in der Peripherie der Zellen abgeschieden, die Zellen durch Membranen allseitig eingekapselt; bei den Tieren erfolgt nur bei einem verschwindend kleinen Teil der Zellen die Abscheidung von Gerüstsubstanzen allseitig in die Umgebung der Zellen wie bei den Knorpelzellen, bei einem Teil an der Peripherie einer Zellseite als Cuticularbildung wie bei den Chitinzellen, bei der Mehrzahl der tierischen Zellen erfolgt die Abscheidung der Gerüstsubstanzen zunächst in Form von Körnchen, dann von Fibrillen in das Zellinnere. Das Wachstum der Gerüstsubstanzen erfolgt bei Tieren und Pflanzen auf Kosten des Wachstums der lebendigen Substanz. Die Gerüstsubstanzen mit allen ihnen eingelagerten anorganischen Bestandteilen sind nur passiven Wachstums fähig. Mit den chemischen Umlagerungen, die Teile der lebendigen Substanz in Gerüstsubstanzen umformen, geht neben der Lebhaftigkeit des Stoff- und Kraftwechsels, die das aktive Wachstum erfordert, auch die Fähigkeit zur Enzymerzeugung und damit die eigene Wachstumsregulierung verloren. Bei den Pflanzen bauen sich die Gerüstsubstanzen aus festen Kohlehydraten bei den Tieren aus Abkömmlingen der Eiweißkörper, den sogenannten Albuminoiden auf. Bei Tieren und Pflanzen überwiegen häufig im Roh-

gewicht die Gerüstsubstanzen weit die Menge der unveränderten aktiv wachstumsfähigen lebendigen Substanz. Der Wachstumsrhythmus und der Wachstumstypus müssen sich, wie leicht erklärlich ist, maßgebend ändern, wenn an Stelle aktiver vermehrungsfähiger Substanz passiv abgelagerte Elemente treten. Die Abnahme der Wachstumsgeschwindigkeit der höheren Tiere und Pflanzen vom Lebensanfang an ist der Abscheidung der Gerüstsubstanzen zuzuschieben, die ebensowie die flüssigen und festen Sekrete die tote Masse der Organismen vermehren.

Im weiteren Verlaufe des Lebens tritt eine zweite Verminderung der Wachstumsgeschwindigkeit ein durch die Verwendung der zuströmenden Nahrung zur Anhäufung toter Reservestoffe statt zur Neubildung von lebendiger Substanz im Lebensanfang. Die primitiven Organismen verbrauchen für das Wachstum, was ihnen an Nahrung zuströmt — sie leben sozusagen von der Hand in den Mund —, die höheren Organismen verwandeln nicht nur erhebliche Mengen der zuströmenden Nahrung in Maschinenteile, sondern legen auch noch Depots von erheblichem Gewicht an für die Betriebsstoffe ihrer Leibesmaschine. Gegen das Ende der Wachstumsentwicklung hin tritt die Menge der lebendigen Substanz immer mehr in den Hintergrund gegenüber der Menge der Reservestoffe, Gerüststoffe und Sekrete. Von besonderer Wichtigkeit für die Registrierung der Wachstumsprozesse wäre die Entscheidung der Frage, ob die Neurofibrillen und die Myofibrillen der höheren Tiere zu den aktiven Wachstums unfähigen Organismenbestandteilen gehören oder nicht. Verfasser glaubt, daß sämtliche Fibrillarsubstanzen zu den wachstumsunfähigen Teilen gehören, daß also das Sarkoplasma der Muskeln — oder die lebendige Substanz der Muskeln — die Myofibrillen in der gleichen Weise bildet wie die Bindegewebszelle die Leimfibrillen. Chemisch stehen, soweit bekannt, die Muskelfibrillen und Nervenfibrillen der Zusammensetzung der lebendigen Substanz am nächsten, enthalten sie doch Kernstoffe oder kernstoffartige Substanzen und Eiweißkörper. Trotzdem sprechen die Erscheinungen bei Verletzung der Muskelsubstanz für die Passivität der Myofibrillen, die an der verletzten Stelle von den Enzymen des Sarkoplasmas aufgelöst werden, um neu abgeschiedenen Myofibrillen Platz zu machen. Immerhin erscheint die Frage nach der Natur der Myofibrillen, ob lebendige Substanz oder nicht, ob aktiven Wachstums fähig oder nicht, vielen Autoren zweifelhaft, da sogar von Teilungen von Muskelfibrillen beim Wachstum gesprochen wird, während nach Ansicht des Verfassers neue Fibrillen stets nur vom Sarkoplasma zur Abscheidung gebracht werden dürften. Die Frage nach der Menge der lebendigen Substanz im Rohgewicht der höheren Tiere hängt von der Entscheidung über die Zurechnung aller Fibrillensubstanz zu den toten Substanzen in hohem Maße ab. Weitere Forschungen über die Wachstumsunfähigkeit der Fibrillarsubstanzen erscheinen dringend notwendig.

Die Unfähigkeit der erwachsenen Ganglienzellen, sich zu teilen oder bei Beschädigung verloren gegangener Teile wiederherzustellen, beruht sehr wahrscheinlich auf der Abscheidung der Neurofibrillen

im Innern der Ganglienzellen und auf dem allmählichen Verlust an lebendiger Substanz. In ganz ähnlicher Weise gehen bei der Verhornung der Epidermis alle Fähigkeiten der lebendigen Substanz der Keimschicht verloren unter Ausbildung der Keratinfibrillen. Für das Wachstum der Fibrillarsubstanzen ist in vielen Fällen charakteristisch, daß die Zellgrenzen keine Rolle bei der Ausdehnung der einzelnen Fibrillen spielen, deren Länge nicht von der Zellgröße, sondern von den mechanischen Anforderungen an die abgeschiedene Fibrille abhängt. Die größte Ausdehnung in der Länge bis zu mehreren Metern erreichen die Neurofibrillen der peripheren Nerven und die Keratinfibrillen der Haare der Säugetiere.

Die Ausbildung von Fibrillarsubstanzen ist bei Einzelligen oder Protisten bereits eine sehr ausgedehnte, so daß wir durchaus nicht die ganze Masse eines Infusors etwa als lebendige Substanz aufzufassen haben, die aktiven Wachstums fähig wäre, wenn auch im Vergleich mit der toten Masse der höheren Organismen bedeutende, quantitative Unterschiede zu konstatieren sind. Die lebendige Substanz ist infolge von Enzymproduktion imstande, die Gerüstsubstanzen aufzulösen und die aufgelösten Bestandteile beim Aufbau neuer lebendiger Substanz zu verwerten. Hochdifferenzierte Zellen können durch Auflösen der Fibrillarsubstanzen und Vermehrung der lebendigen Substanz im Zellrohgewicht embryonalen Charakter und embryonale Vermehrungs- und Wachstumsgeschwindigkeit wieder annehmen, wie das Wachstum der Tumorzellen alter Individuen beweist. Die Wachstumsgeschwindigkeit und Wachstumsfähigkeit einer Zelle hängt in keiner Weise von ihrem absoluten Alter ab noch von der Zahl der vorausgegangenen Zellteilungen im Leben des Organismus, sondern allein von der Masse lebendiger Substanz im Rohgewicht. Wenn bei den höheren Organismen das Lebensalter und die Zahl der bereits abgelaufenen Zellteilungen eine so große Rolle spielt, so liegt dies an der Umwandlung der lebendigen Substanz in inaktive Substanz im Zellinnern im Laufe der Entwicklung, sowie an der chemischen Situation auch in bezug auf den Zustrom der Wachstumsbaustoffe. Bilden sich in einer Zelle durch dissimilatorische Reize Wachstumsbausteine, so erwacht sofort die scheinbar verloren gegangene Vermehrungsfähigkeit und Wachstumsfähigkeit von neuem.

Da Verletzung als dissimilatorischer Reiz zur Bildung von Wachstumsbausteinen führt, haben wir in der Verletzung eines der kräftigsten zellwachstumsbefördernden Mittel zu erblicken. Wo lebendige Substanz zerfällt, da erwacht die Fähigkeit der Umgebung, neue lebendige Substanz zu bilden, das heißt zu wachsen. Den Grund sieht Verfasser in der Bildung der chemischen Wachstumsbausteine bei dem Zerfall der organisierten Teile. Regenerationsfähigkeit besitzt nur die lebendige Substanz, die selbständiger Enzymproduktion fähig ist.

Ein Stillstand im Wachstum der Organismen kann bedingt sein einmal durch Fehlen der physikalischen Wachstumsbedingungen, zweitens durch Fehlen der chemischen Wachstumsbausteine. Bei Mangel an dissimilatorischen Reizen kommt es sekundär zu einem Fehlen der chemischen Bau-

steine, bei Anwesenheit von Reizen betätigt sich das Wachstum der lebendigen Substanz bei mangelhafter Zufuhr von außen unter Auflösung und Verwendung der paraplasmatischen Körperbestandteile, häufig unter Verringerung der Gesamtmasse. Bei äußerem Nahrungsmangel brauchen also Wachstumsbausteine nicht zu fehlen, und umgekehrt können Wachstumsbausteine fehlen bei reichlichster Nahrungsaufnahme. In beiden anscheinend entgegengesetzten Fällen wird ein Wachstumsstillstand beobachtet werden, der von uns in einheitlicher Weise auf Fehlen der Wachstumsbausteine bezogen werden kann. Am häufigsten pflegt Fehlen des Wassers als eines der unentbehrlichsten der Bausteine Wachstumsstillstand hervorzurufen. Fehlen lebensnotwendiger Metalle führt nicht direkt zum Wachstumsstillstand, sondern zur Erzeugung pathologischer Wachstumsprodukte (Lithiumlarven von Herbst bei Seeigeln), ebenso führt die Einlagerung körperfremder Substanzen allmählich sekundär zum Wachstumsstillstand. Wir können jeden Stillstand im Wachstum der Organismen im Prinzip zurückführen auf drei Faktoren: Fehlen der lebendigen Substanz nach chemischer Umwandlung derselben, Fehlen der physikalischen Wachstumsbedingungen oder Fehlen der Wachstumsbausteine. Einen Wachstumsstillstand aus energetischen Gründen kann es nach diesen Ausführungen nicht geben, da die Lebensarbeit nur chemisch die lebendige Substanz beeinflussen, ihre unbegrenzte Wachstumsfähigkeit aber nicht einschränken kann. Beobachten wir ein plötzliches Aufflammen der anscheinend verloren gegangenen unbegrenzten Wachstumsfähigkeit wie bei den Carcinomzellen, so beruht auch diese anscheinend neue Eigenschaft auf der Vermehrung der lebendigen Substanz im Zellgewicht und sekundäre Vermehrung der Wachstumsbausteine durch Vermehrung der dissimilatorisch wirksamen Enzyme im Inneren und häufig auch in der Umgebung der Zelle. Die Produktion von Verdauungsenzymen in die Umgebung der wachsenden Zellen ist eine sehr häufig zu beobachtende Begleiterscheinung des Wachstums.

Mit Hilfe der Abscheidung von Verdauungsenzymen sind die Gewebszellen imstande, anderes lebendes Gewebe zu durchwachsen und zu durchbrechen, deren Substanzen aufzulösen und beim eigenen Wachstum zu verwenden. Bei der Wachstumsdehnung der Pflanzenzellwände kommt es häufig zu einer enzymatischen Erweichung der einengenden Membranen mit nachträglicher Einlagerung und Wiederbildung neuer Zellwandsubstanz. In vielen Fällen sprengt allerdings die eingeschlossene lebendige Substanz die umschnürende Zellhaut im Verlaufe des Wachstums, ohne die Wandsubstanz bei der Fortsetzung des Wachstumsprozesses zu verwerten. Wir können einen derartigen Vorgang als Bildung von Abfallsprodukten des Wachstums bezeichnen. Die Bildung von inviduell nicht mehr verwertbaren Abfallstoffen beim Wachstumsprozeß ist eine dem Pflanzen- und Tierwachstum gemeinsame überall verbreitete Erscheinung. Es sei hier nur erinnert an die periodischen Häutungen so vieler Tiere, an den Blätterwechsel der Bäume. Im weiteren Sinne ist jede Leiche einer Pflanze und eines Tieres als Bildung von Abfallstoff des Wachstums zu bezeichnen.

Bei der Bildung der höheren Organismen ist die Erhaltung der Lebensmöglichkeit in hohem Maße geknüpft an das Funktionieren der nicht lebendigen paraplasmatischen Maschinenteile. Versagen diese, so erlöschen allmählich die Lebenseigenschaften der eingelagerten lebendigen Substanz, die in den meisten Fällen nur mit der von ihr aufgebauten Arbeitsmaschine zusammen ein lebensfähiges und arbeitsfähiges System darstellt. Mit dem Tode erlischt bei den höheren Tieren in allen Teilen ihres Organismus die Zufuhr von Sauerstoff und assimilierbaren Substanzen, und es fällt mit dem Tode auch die Zufuhr der für das Wachstum so wichtigen dissimilatorischen Reize fort. Trotzdem besteht für uns Grund, zu glauben, daß die während des ganzen Lebens in ständiger Wachstumsbewegung begriffenen Keimzellen der Haarwurzel und der Nägel noch nach dem Tode der Fibrillenmaschine sich zu teilen und zu wachsen fortfahren bis zur Erschöpfung ihres inneren Sauerstoffvorrates und des Vorrates an erreichbaren Wachstumsbausteinen. Die Keimzellen der Haarwurzeln und der Nägel der Säugetiere sind in bezug auf ihre ständige Wachstumsfunktion sehr wohl zu vergleichen den Vegetationspunkten in den höheren Pflanzen, die bei dem allgemeinen Pflanzentode ebensowohl ihr Wachstum einstellen müssen als die tierischen Wachstumsbrennpunkte. Auf die Verhältnisse beim Tode der höheren Organismen näher einzugehen in einer Abhandlung über das Wachstum verbietet sich um so mehr, als wiederholt betont wurde, daß der Tod weder durch ein Erlöschen der Wachstumsfähigkeit der lebendigen Substanz in den höheren Organismen hervorgerufen wird, noch mit einem plötzlichen Erlöschen der Wachstumsfähigkeit der einzelne Teile verknüpft ist. Immerhin sei die interessante Tatsache hier gestreift, daß bei Tieren und Pflanzen im Zusammenhang befindliche Teile gemeinschaftlich ihre Lebensfunktionen einbüßen, während die bloße Trennung der Teile genügt, die Wiederherstellung mehrerer vollständiger Individuen aus den getrennten Teilen zu veranlassen.

Der Zusammenhang der Teile eines höheren Organismus bedingt eine Regulierung der chemischen Situation der Organe und damit auch eine Regulierung der Wachstumsverhältnisse. Mit Hilfe chemischer Beeinflussung können an Masse unerhebliche Organe das Gesamtwachstum in höheren Organismen maßgebend beeinflussen.

Durch die Hormone genannten Produkte ihrer inneren Sekretion beeinflussen im Säugerorganismus Hypophysis und Schilddrüse, Hoden und Ovarium in hohem Maße das Wachstum weit entfernter Körperteile. Der Zusammenhang zwischen Akromegalie, Riesenwuchs und Hypophysiserkrankung ist im letzten Jahrzehnt einwandsfrei erwiesen worden, und seit alten Zeiten ist man auf die Beeinflussung des Wachstums durch die Geschlechtsorgane aufmerksam geworden Die Wachstumsänderungen der männlichen Kastraten waren bereits im Altertum bekannt; erst im Jahre 1849 zeigte aber Berthold, daß die Hoden ihren Einfluß auf dem Blutwege auf den ganzen Organismus ausüben. Er verpflanzte bei Hähnen den Hoden an andere Körperstellen und bemerkte, daß die Wachstumsänderungen, die durch die Fortnahme

der Hoden bedingt werden, in diesem Falle ausblieben. Damit war zum ersten Male bewiesen, daß das Wachstum der Kämme und Halslappen beim Hahn angeregt wird durch chemische Stoffe, vom Verfasser Mitosone genannt, die vom Hoden abgeschieden durch die Blutbahn im ganzen Körper verteilt werden. Meisenheimer zeigte bei Fröschen, daß das Wachstum der Daumendrüsen der männlichen Frösche auch durch innere Sekretion transplantierter Ovarien angeregt werden kann nach Fortnahme der Hoden. Ovarien zur Zeit der Brunst liefern also auch Mitosone für wachstumsfähige männliche Organkomplexe. Zu welcher chemischen Stoffgruppe die Mitosone gehören, ist gänzlich unbekannt, und es ist eine unbewiesene Vermutung des Verfassers, daß die Mitosone zu den Kernstoffen und deren Zerfallsprodukten in Beziehung stehen. Auf die Wichtigkeit der Erforschung der chemischen Natur der Mitosone soll hier nur hingewiesen werden, bekämen wir doch durch sie ein Mittel in die Hand, bewußt regulierend in die Wachstumsvorgänge einzugreifen, die dem Menschenwillen bisher nur indirekt beeinflußbar erschienen sind. Die bekannteste Wachstumsbeeinflussung auf chemischem Wege ist die Beeinflussung des mütterlichen Organismus durch den sich entwickelnden Fötus. Neuere Untersuchungen haben ergeben, daß ein großer Teil der Wachstumsbeeinflussung des mütterlichen Organismus durch den Fötus auf dem Umwege über das Corpus luteum verum sich vollzieht. Das Corpus luteum wird beeinflußt durch Mitosone, die vom Fötus in die Blutbahn der Mutter abgesondert werden, Uterus und Brustdrüse werden beeinflußt durch Mitosone, die vom sich entwickelnden Corpus luteum aus in die Blutbahn gelangen. Baylіß, Starling und Claypon gelang es, durch Injektion von zerriebenen Kaninchenföten bei unbefruchteten Kaninchen Brustdrüsenentwicklung zu erzielen; es soll hier auch darauf hingewiesen werden, daß bereits die Entwicklung eines Corpus luteum spurium zur Zeit der Brunst das Brustdrüsenwachstum beeinflußt. Interessant ist die Beeinflussung der Brustdrüse des sich entwickelnden Fötus durch die Hormone der Mutter, die deren Brustdrüsenwachstum veranlassen. Die Brustdrüse des Neugeborenen kann durch die Mitosone so aktiviert werden, daß es zur Milchabsonderung nach der Geburt kommt, zur Absonderung der sogenannten Hexenmilch der Neugeborenen. Da die Hexenmilch ebensogut von männlichen wie von weiblichen Neugeborenen abgesondert wird, steht zu vermuten, daß in Übereinstimmung mit den Daumendrüsenexperimenten von Meisenheimer bei Fröschen die Brustdrüsenmitosone der Säugetiere vom Geschlecht der Tiere unabhängig wirken. Wir können erwarten, nach chemischer Isolierung dieser Mitosone auch die männlichen Säugetiere zu Milchproduzenten umzugestalten, was bei unseren Haustieren wegen Ausbleibens der störenden Schwangerschaften sogar Vorteile verspräche. Voraussetzung für eine Beeinflussung der Milchproduktion ist eine Beherrschung der chemischen Situation der milchliefernden Zellen und ihrer Wachstumsmöglichkeiten. Nicht nur der Fötus der eigenen Art sondert Mitosone ab, die das Wachstum der höheren Organismen maßgebend beeinflussen, sondern parasitäre Organismen aus allen

Ordnungen der Organismenwelt beeinflussen das Wachstum der Wirtsorganismen auf chemischem Wege. Es sei hier erinnert an das Wachstum der Tuberkelknötchen, an die Bildung der Gallen bei den Pflanzen, an die Symbiose von Pilzen und Algen in den Flechten. In allen diesen Fällen findet eine chemische Beeinflussung der Wachstumsvorgänge durch Mitosone statt.

Ebensowohl wie wachstumsbeschleunigende Mitosone gibt es auch Wachstumshemmung auf chemischem Wege. Bei raschem Wachstum des Hodens bildet sich die Thymusdrüse rasch zurück in Fällen von vorzeitiger Pubertätsentwicklung bei kleinen Kindern, und umgekehrt scheint Überentwicklung von Thymus (vielleicht auch Unterentwicklung von Schilddrüse) einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum der Sexualorgane zu haben. Wegen Mangel an gesicherten, chemisch gut definierten Tatsachen soll an dieser Stelle die Frage der chemischen Wachstumsbeeinflussung durch Mitosone bei den höheren Wirbeltieren hier nicht ausführlicher erörtert werden.

Neben der chemischen Beeinflussung des Wachstums zeigen die höheren Organismen auch einen deutlichen Einfluß der Masse der Eizelle auf die Größe der Terminalform, Riesen- und Zwergenwuchs ließ sich bei niederen Tieren bereits experimentell hervorrufen durch Variation der Protoplasmamenge vor der Befruchtung der Eizelle. Löst man die ersten Furchungszellen aus ihrem Verbande, so kann man Zwergformen erhalten mit verringerter Zahl von Körperzellen, ebenso durch Verschmelzen von Eimassen Riesenformen mit vergrößerter Zahl von Körperzellen. Die Zellgröße wird in diesen Fällen annähernd konstant gehalten und die Zellzahl variiert. Unter dem Einfluß von Kälte gelingt es auch, die Zellgröße zu variieren, und zwar bilden sich größere Zellen in kalter Umgebung als in wärmerer. Bei den Säugetieren haben Mäuse und Fledermäuse die kleinsten Eizellen, die großen Huftiere große Eizellen, aber weder aus der Größe der Eizellen, noch aus der Größe der Spermatozoen können wir bei Vergleich nicht ganz nah verwandter Arten die Endgröße der Tiere voraussagen. Wohl verhalten sich die Spermatozoen der Ratten ähnlich zu den Spermatozoen der Mäuse in bezug auf Größe wie die Masse der erwachsenen Ratten zu der Masse der erwachsenen Mäuse. Die Spermatozoen des Menschen sind aber mehrere hundert Mal leichter als die der Ratten, trotz der Größe des Menschen. Wir vergleichen ja bei verschiedenen Eizellen und Samenzellen nicht die Größe der Erbmasse, die in Betracht käme, sondern das Rohgewicht. Bei ganz nah verwandten Tieren wird nun die Erbmasse einen annähernd gleichen Teil des Rohgewichts ausmachen und so einen brauchbaren Vergleich ermöglichen.

Die Frage nach den Ursachen der Terminalgröße des Wachstums gewinnt eine besondere Wichtigkeit bei der Betrachtung der **Geschlechtsverschiedenheiten des Wachstums** bei Pflanzen und Tieren. Nur bei einem Teil der Organismen sind die erwachsenen Männchen und Weibchen gleich schwer oder gleich groß. Bei einer großen Zahl von Tieren sind die Männchen viel größer und schwerer als die Weibchen.

Bei den Säugetieren zeichnen sich Gorilla, Seerobben und einige Huftiere durch die relative Schwere der männlichen Individuen besonders aus, es handelt sich fast immer um sehr polygame Männchen, unter den Insekten besitzen einige Käferarten größere männliche Individuen, bei den Vögeln die polygamen Hühner und Laufvögel. Bei der Mehrzahl der Tiere aber besitzen die Weibchen die größere Körpermasse, so bei den Raubvögeln, der Mehrzahl der Fische, der Amphibien, der Mollusken, der Insekten. Es würde sich nun fragen, ob der größeren Terminalform auch die größere Erbmasse entspricht, und zu untersuchen sein, wodurch die Massenverschiedenheit der Geschlechter bedingt ist. Die größere Zahl der Spermatozoen gegenüber der Zahl der Eizellen weist uns darauf hin, daß die Geschwindigkeit der Zellteilung in den männlichen Individuen grösser ist, als bei den weiblichen. Wir werden erwarten können, bei den größeren männlichen Individuen eine größere Zahl von Zellen zu finden als bei den weiblichen. Tatsächlich ist selbst die Zahl der Blutscheiben bei den größeren männlichen Säugetieren eine nicht unerheblich größere als bei den weiblichen Tieren, so daß wir begründete Vermutung haben, daß die Sonderform des männlichen Wachstums beruht auf einer Beschleunigung der Zellteilungsprozesse. Wir finden eine solche Beschleunigung der Wachstumsprozesse bestätigt bei einer großen Reihe von spezifisch männlichen Bildungen. Die Mähne des Löwen, die Sichelfedern des Hahnes, der Bart des Mannes, das Geweih des Hirsches und die Zangen des Hirschkäfers, sie alle sind im letzten Grunde nur der morphologische Ausdruck einer lokalen Beschleunigung der Zellteilung und einer Vergrößerung der Wachstumsgeschwindigkeit. Der Hoden ist nicht nur dem Eierstock gegenüber durch seine größere Zellteilunggeschwindigkeit gekennzeichnet, sondern die verschiedensten Körperstellen zeigen die gleiche Wachstumsbeeinflussung. Mit der Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit geht häufig eine Verkleinerung der Zellenmasse Hand in Hand. Unter den Pflanzen bilden Oedogonium mit seinen Zwergmännchen und Cannabis sativa mit seinen kleineren männlichen Pflanzen gute Beispiele für die Verkleinerung der Zellgröße bei männlichen Exemplaren. Wird die Verkleinerung überkompensiert durch die Vergrößerung der Zahl, werden die Männchen größer sein als die Weibchen, bei Überwiegen der Zellverkleinerung werden die Männchen kleiner sein, in beiden Fällen wird aber dem Männchen die größere Zellteilungsgeschwindigkeit zukommen. Wir haben sogar Grund zu der Vermutung, daß die Größe der Männchen uns in einigen Fällen einen Hinweis auf das Entwicklungsstadium der Art zu geben imstande ist. Bei aufsteigender Differenzierung werden die Männchen zunächst größer sein als die Weibchen, weil die Wachstumsbeschleunigung zunächst überwiegt; werden allmählich die Zellen kleiner, so werden am Ende der Entwicklungsreihe die Weibchen größer werden als die Männchen. Wir dürfen nicht vergessen, daß das Rohgewicht des Tierkörpers uns zunächst keinen direkten Hinweis auf die Zellgröße bietet, da ja die paraplasmatischen Massen im Alter weit überwiegen. Trotzdem bietet sehr allgemein bei Vergleich auch von

ganzen Organismen derselben Art die absolute Körpermasse doch einen Hinweis auf die Masse lebendiger Substanz im Rohgewicht. Es ist interessant, zu bemerken, daß bei den Kulturschichten der Menschen jetzt ein Größerwerden der weiblichen Individuen und ein Nachlassen des Größenüberschusses der männlichen Individuen in Erscheinung tritt, während sonst sehr allgemein der Körper des Mannes im Mittel etwa 15 Proz. schwerer zu sein pflegte, als der des gleichalten Weibes. Wir nähern uns also dem Terminalzustand der Art, für den ein Überwiegen der weiblichen Körpergröße wie im übrigen Tierreich die Regel bilden wird. Bei statistischem Material aus den Volksschichten zeigen die männlichen Neugeborenen einen Gewichtsüberschuß von etwa 200 g über die weiblichen Neugeborenen, während bei Wägungen in der Kulturschicht die weiblichen Neugeborenen nach Stratz und anderen Autoren bereits jetzt an Gewicht dem der männlichen Neugeborenen völlig gleich kommen.

Eine Beschleunigung der Wachstumsintensität einzelner Organe oder höherer Tiere braucht durchaus nicht nur auf der Wirkung von Hormonen (Mitosonen) zu beruhen, die den Organen mit innerer Sekretion entstammen. Ebenso verbreitet als die direkt chemische Wachstumsbeschleunigung durch Mitosone ist im ganzen Organismenreich die Wachstumsbeschleunigung durch Außenweltsreize, bei den höheren Tieren Nervenreize, die erst indirekt auf eine chemische Wachstumsbeschleunigung schließlich hinausläuft. Wir können als Wachstumsregel aufstellen: jeder gereizte Teil wächst. Bei den niederen Tieren wird die Reizenergie direkt beim Wachstum verwendet, bei den höheren Tieren auf dem Umweg über das Zentralnervensystem, das ja seinerseits nichts weiter als ein in die Tiefe versenkter Teil des reizaufnehmenden Ektoderms ist, der um so stärker gewachsen ist, je mehr Reize aufgenommen wurden. Das Wachstum und die Masse des Zentralnervensystems bietet uns einen direkten Maßstab für die Summe der aufgenommenen Außenweltsreize. Der Mensch steht mit der Zahl der von ihm aufgenommenen Außenweltsreize an der Spitze der Organismenwelt, wie Verfasser in seinen „Sonderformen der menschlichen Gestalt", Jena 1911, ausführlicher begründet hat. Die ontogenetische Bildung der Sinnesorgane aus dem Ektoderm zeigt uns deutlich die Beschleunigung der Zellteilung an dem Orte der Reizaufnahme der zu einer Faltung der reizaufnehmenden Stelle und damit zur Bildung des Sinnesorganes selbst führte, das in vielen Fällen durch eine Faltung nach innen in die Tiefe versenkt wurde. Ontogenetisch wird jedes Sinnesorgan durch eine Wachstums- und Zellteilungsbeschleunigung angelegt, und wir haben allen Grund, für die phylogenetische Entwicklung der Sinnesorgane dieselbe wachstumsbeschleunigende Kraft der Außenweltsreize als Bildungsgrund anzunehmen. Wir haben bereits ausführlich erörtert, warum ein Gewebe, das dissimilatorischen Reizen ausgesetzt ist, schneller wachsen kann als ein ruhendes Gewebe. Dieser wachstumsbeschleunigende Einfluß der Außenweltsreize wird nur so lange sich haben äußern können, bis das differenzierte Sinnesorgan

mit einem Zentralnervensystem in Beziehung trat, zu dem der Außenweltsreiz als Erregung hingeleitet wurde. Der wachstumsbeschleunigende Einfluß der Außenweltsreize wurde immer an die letzte Station im Zentralnervensystem hin verlegt, und so wuchs und differenzierte sich das Zentralnervensystem durch den wachstumsbefördernden Reiz, der von der Außenwelt durch das Sinnesorgan ihm zugeleitet wurde. Diejenigen Organismen mußten die größte Gehirnmasse ausbilden, die die größte Zahl der Außenweltsreize zu verarbeiten hatten. Im Laufe der Einzelentwicklung sehen wir heute noch die Differenzierung von der Peripherie allmählich zu den höchsten Zentren des Nervensystems nach innen fortschreiten, wobei die zuletzt erreichten Teile die letzte Wachstumsbeschleunigung aufweisen. Eine Wachstumsbeschleunigung kann sich nur da einstellen, wo noch lebendige Substanz vorhanden ist, die aktiven Wachstums fähig ist. Hat sich das Zentralnervensystem aus einem Zellenstaat in eine Fibrillenmaschine umgewandelt, so kann auch in der Fibrillenmaschine keine Wachstumserregung mehr entstehen, und so entladet sich die von den Sinnesorganen zentralwärts strömende Energie der Außenweltsreize in Bewegungen der Körpermaschine durch peripherwärts gesandte Entladungen des Zentralnervensystems. Bei noch wachstumsfähigem Zentralnervensystem verwandelt sich ein Teil der Reizenergie aus den Sinnesorganen in Wachstumserregung, ein Teil in Erregung der Arbeitsmaschine. Ausgewachsene Nervenzentren besitzen keine differenzierbare lebendige Substanz mehr in ihren Zellen und verwandeln die gesamte einströmende Energie in peripherwärts geleitete Erregung. Mit dem Verlust der letzten differenzierbaren lebendigen Substanz in ihren Ganglienzellen ist das Ende aller Körperdifferenzierung und das Ende aller Umbildungsfähigkeit der Körperformen gekommen. Der Körper arbeitet mit seiner wachstumsunfähigen Fibrillenmaschine zwar weit vollkommener als mit wachstumsfähiger lebendiger Substanz, muß aber dafür auf die Möglichkeit weiterer Anpassung an Änderungen der Außenweltsbedingungen verzichten.

Wir sehen, daß wir die anfangs aufgestellte Regel: „Jeder gereizte Teil wächst“, mit einem Zusatz zu versehen haben.

Jeder gereizte Teil wächst, wenn nicht ein Zentralnervensystem die Erregung aufnimmt und in Reflexbewegungen umsetzt. Wachstumsfunktion und Körperarbeit in der Fibrillenmaschine stehen in einem Gegensatz, der sich immer klarer herausarbeitet.

Verworn hat in seiner Arbeit: „Die cellularphysiologische Grundlage des Gedächtnisses“, 1906, Zeitschr. f. allgem. Physiol., das Wachstum der Ganglienzellen an Masse durch die zugeleiteten Erregungen als die physiologische Grundlage des Gedächtnisses angesehen. Die obigen Ausführungen stimmen in wichtigen Punkten mit den Darlegungen von Verworn überein. Der Mensch ist durch seine lebenslange Gehirndifferenzierung vor den anderen Organismen ebenso ausgezeichnet wie durch die Zahl der von ihm verarbeiteten Außenweltsreize. Nimmt die Masse der lebendigen umbildungsfähigen Substanz

im Großhirn des alternden Menschen allzu sehr ab, so verliert er jede Anpassungsfähigkeit an Änderungen seiner Umgebung, auf deren Anforderungen er nur mit maschinenmäßigen, festgelegten Äußerungen zu antworten vermag. Der Mensch erliegt einer jugendkräftigeren, anscheinend unvollkommeneren jüngeren Mitwelt, wenn er die Wachstumsfähigkeit des Zentralnervensystems eingebüßt hat, welche allein die Harmonie seiner Lebensäußerungen mit den Anforderungen einer sich ändernden Außenwelt herstellen kann.

Wie die peripheren Teile des Säugerorganismus durch die zentralwärts geleiteten Erregungen das Wachstum des Zentralnervensystems maßgebend beeinflussen, so beeinflußt auch umgekehrt das Zentralnervensystem das Wachstum der peripheren Teile durch Regulierung der Blutzufuhr und der Gefäßweite der peripheren wachstumsfähigen Organe. Verfasser hat früher bereits in seinem Studium über das Haarwachstum darauf hingewiesen, welchen maßgebendem Einfluß die Tätigkeit des Zentralnervensystems auf die Gefäßweite in den Haarpapillen und damit auch auf das Haarwachstum ausübt. Jedes wachsende Organ ist in seiner Wachstumsgeschwindigkeit in hohem Maße abhängig von der in der Zeiteinheit ihm zuströmenden Blutmenge. Die Blutmenge wird durch reflektorische Nervenerregung vermehrt bei Gefäßerweiterung und vermindert bei Gefäßverengerung. Wächst ein Organ sehr rasch, so genügt die Blutzufuhr selbst bei maximaler physiologischer dauernder Erweiterung nicht mehr und wir sehen alsdann eine Wachstumsvergrößerung der Blutgefäße einsetzen, die bei der wachsenden und sezernierenden Brustdrüse und bei dem graviden Uterus erstaunliche Dimensionen annimmt. Die bloße Tätigkeit eines Organes des Säugetieres genügt, um eine Steigerung der Blutversorgung herbeizuführen, die ihrerseits wieder Organwachstum zur Folge hat, handele es sich um einen Muskel oder um eine Drüse. Bei empfindlichen Menschen genügt es, die Vorstellung der Tätigkeit eines Organes hervorzurufen, um reflektorische Gefäßerweiterung und damit Wachstumserleichterung in dem vorgestellten Gebiet zu erreichen. Fordert man einen Menschen auf, sich Schreiben vorzustellen, so nimmt die Blutfülle der rechten Hand zu, denkt man an Wandern, so wächst der Blutumlauf in den Beinen, bei erotischen Vorstellungen wächst der Blutumlauf in der Sexualsphäre. Für das wahre Wachstum, das sich ja immer auf längere Zeiträume verteilt, kommen weniger derartige bewußte und rasch vorübergehende Beeinflussungen des Blutumlaufes durch das Zentralnervensystem in Frage als lang andauernde Änderungen der Blutzufuhr, die wir ohne Übung willkürlich zunächst nicht hervorrufen können. Immerhin steht einer steigenden psychischen Beeinflussung der Wachstumsvorgänge vom Großhirn aus auf dem Wege der Gefäßreflexe nichts im Wege, wenn sich auch vermutlich die lokale chemische Beeinflussung durch Mitosone als weit bequemer und energischer herausstellen wird. Welcher Teil einer tatsächlich beobachteten stärkeren Blutversorgung eines wachsenden Organes auf reflektorischer Gefäßerweiterung vom Zentralnervensystem aus beruht,

welcher Teil auf lokale Ursachen im Organe selbst zurückzuführen ist, wird sich im Einzelfalle immer erst nach eingehender physiologischer Untersuchung entscheiden lassen. Daß tatsächlich vermehrte Blutzufuhr die Wachstumsarbeit erleichtern muß, lehrt der Anblick jedes rasch wachsenden Organes, daß dauernde Gefäßverengerung zu einer Behinderung des Wachstums führen muß, wird vielleicht in kurzer Zeit als wichtige Waffe im Kampfe gegen die bösartigen Tumoren Verwendung finden können.

Bei dem heutigen embryonalen Zustand der Wachstumsphysiologie, die vor allem Sammlung eines genügenden Tatsachenmateriales erfordert, gelingt es, biologisch wichtige Verhältnisse des Wachstums größerer Organismengruppen sich vor Augen zu führen durch einfache methodische Registrierung der Massenzunahme, also der Rohgewichtszunahme wachsender Organismen, in der Zeiteinheit. In der Betrachtung des Säugerwachstums wurde bisher ausnahmslos der Fehler gemacht, das Alter der Tiere vom Moment der Geburt an zu messen, obwohl die Tiere in ganz verschiedenen Entwicklungsstufen und ganz verschiedenen Altersstadien geboren werden. Es leuchtet ein, daß eine brauchbare Physiologie des Säugerwachstums erst datieren kann von dem Moment einer richtigen Altersbestimmung der wachsenden Tiere. Ein zweiter schwerwiegender Fehler in den bisherigen Gewichtsbestimmungen von Foeten der Säuger bestand in der Vernachlässigung des Eigewichtes und alleiniger Berücksichtigung des am Nabel durchtrennten Embryonenleibes. Da Placenta und Eihäute wichtige Organe des Säugerwachstums darstellen, ist ihre Nichtberücksichtigung bei allgemeinen Wachstumsbetrachtungen ganz unzulässig und kann nur bei Lösung von Spezialfragen des Wachstums ihre Berechtigung haben. Wenn wir die Wachstumsgeschwindigkeit zweier Säuger vergleichen, so haben wir also das Lebensalter zu rechnen von der Befruchtung der Eizelle an, das Rohgewicht an den unverletzten Eiern festzustellen und höchstens eine Korrektur anzubringen, für die von dem mütterlichen Gewebe stammenden Placentarteile. Die gesamte Wachstumsleistung der sich entwickelnden Eizelle spiegelt sich in den Rohgewichtszunahmen der unverletzten Föten nur insofern wieder, als das Gewicht der im Laufe des Wachstums resorbierten Teile unerheblich ist im Vergleich zu der im Zusammenhange gebliebenen Gesamtmasse. Nach jeder Häutung und Metamorphose, die mit erheblicher Gewichtsabnahme verknüpft zu sein pflegt, erscheint die geleistete Wachstumsarbeit kleiner als die wirkliche Leistung. Die Säuger machen ihre erste und einzige auffällige Metamorphose mit erheblicher Gewichtsabnahme zur Zeit der Geburt durch. Bei der Geburt verwandelt sich das Säugetier in wenigen Stunden aus einem wasseratmenden, wechselwarmen, nur osmotisch gleich einem Parasiten ernährten Wesen in ein luftatmendes homöothermes, flüssige Nahrung genießendes Säugetier, unter Abstoßung der placentaren Atmungs-, Ernährungs- und Schutzorgane, die als Abfallstoffe des Wachstums in der Regel von den Erzeugern gefressen und so wenigstens einigermaßen noch verwertet werden. Selbst die reinen Pflanzenfresser (Ziegen,

Schafe) fressen ihre Placenta, auch die Nagetiere, und es ist mehr als wahrscheinlich, daß der Mensch im Naturzustande als Omnivor und die anderen Affenarten keine Ausnahme machen. Wird doch bei einigen Menschenstämmen heute noch die Placenta verspeist, unzweckmäßigerweise allerdings meist vom Vater mit dessen Freunden (zit. nach Barthels: „Das Weib“). Abgesehen von dieser Abstoßung bei der Geburt findet bei den Säugern eine kontinuierliche, häufig periodisch gesteigerte Abstoßung der immerwährend wachsenden Gebilde: Haut, Haare, Nägel statt, die ebenso wie die zugrunde gehenden Zellen und Blutscheiben des Körperinneren bei bloßer Berücksichtigung der Rohgewichtszunahme unserer Registrierung entgehen.

Eine vom Verfasser erstmalig vorgenommene Vergleichung der Rohgewichtszunahme gleichalter Säugetiere ergab folgende wichtige Wachstumsregeln.

1. Die prozentische Zunahmegeschwindigkeit der Säugetiere ist vor allem eine Funktion des absoluten Lebensalters, gerechnet von der Befruchtung der Eizelle an.

2. Die prozentische Zunahmegeschwindigkeit der Säugetiere sinkt von den ersten Lebensstadien mit geringen Schwankungen durch die ganze Wachstumsperiode hin ab, ebenso der Wachstumsquotient.

3. Die zu erreichende Endgröße ist ein wichtiger Faktor für die prozentische Zunahmegeschwindigkeit. Gleich große Tiere aus ganz verschiedenen Säugerordnungen wachsen annähernd gleich rasch, wenn man gleiche Altersstufen vergleicht, wachsen dagegen ganz ungleich rasch, wenn man die Neugeborenen vergleicht.

4. Die Wachstumsgeschwindigkeit ist annähernd proportional der Masse der lebendigen Substanz im Rohgewicht.

5. Die intrauterine Wachstumsgeschwindigkeit der Säuger ist in der Regel annähernd gleich der Wachstumsgeschwindigkeit bereits geborener Säuger von gleichem absoluten Alter und gleichem Gewicht. (Genauer von gleicher Masse lebendiger Substanz.)

6. Die gesamte Wachstumsarbeit der Tiere ist um so kleiner im Verhältnis zur Gesamtlebensarbeit der Tiere, je größer der Cephalisationfaktor der Säugetiere und Vögel ist.

Unter Cephalisationsfaktor versteht Verfasser das Verhältnis von Masse des Zentralnervensystems zur Masse der lebendigen Substanz im Rohgewicht.

Die klügsten Tiere leben am längsten und leisten die größte Lebensarbeit. Die Klugheit der Tiere hängt ab von der Zahl der zu verarbeitenden Außenweltsreize in der Zeiteinheit. Die klügsten Tiere besitzen die vollkommenste Fibrillenmaschine, welche die größte Lebensarbeit zu leisten imstande ist. Die Größe der Lebensarbeit hängt ab von der Zahl der Außenweltsreize.

Als wichtiges Ergebnis seiner Messungen der Rohgewichtszunahme von Tieren der verschiedensten Klassen des Tierreichs sieht Verfasser die Tatsache an, daß wir nur Wachstumsregeln mit konstatierbaren Ausnahmen, nicht aber Wachstumsgesetze aus den Rohgewichtszunahmen ableiten können. Dieses Ergebnis war vorauszusehen, da ja das Rohgewicht die Geschwindigkeit des Wachstums nicht beherrscht, sondern die Masse der lebendigen Substanz und die Leistungen der Fibrillenmaschine. Weder wachsen gleich schwere Tiere (bei möglichst gleichen Versuchsbedingungen) immer gleich schnell, noch Tiere von gleicher Oberfläche auch nicht immer bei Berücksichtigung des absoluten Lebensalters. Besonderen Schwankungen ist der Bruchteil der Nahrung ausgesetzt, der beim Wachstum Verwendung findet. Um ein Kilo Huhn zu erzeugen, braucht man ein Vielfaches der Nahrungsmenge, die genügt, um ein Kilo Schwein zum Ansatz zu bringen. Ganz nah verwandte Tiere verhalten sich in dieser Beziehung ganz verschieden. Es gibt sehr schnellwüchsige und sehr langsamwachsende Hühnerrassen mit ganz verschiedenen Wachstumsquotienten bei gleicher Körperoberfläche.

Der Versuch, fundamentale Wachstumsgesetze energetischer Art aus Rohgewichtsmessungen ableiten zu wollen, ist gescheitert, da sich herausstellte, daß, um ein Kilo Tier zu erzeugen, durchaus nicht immer der gleiche Arbeitsaufwand erforderlich ist bei möglichst gleichen Bedingungen, nicht einmal, wenn es sich um Tiere von gleicher Oberfläche handelt oder von gleicher Körpergröße. Es stellte sich bei den Untersuchungsreihen des Verfassers heraus, daß um ein Kilo Tier zu erzeugen um so mehr Energiezufuhr besser Nahrungszufuhr erforderlich ist, je leistungsfähiger die Fibrillenmaschine der betreffenden Tiere ist und je vielseitiger deren Gebrauch. Von allen bisher bekannten Tierarten stehen einige Hühnervögel mit dem größten Aufwand für Körperansatz (Rohgewichtszunahme) an der Spitze, aber auch die Affenarten mit dem Menschen mit ihrer vielseitig ausgebildeten Bewegungsmaschine gehören zu den langsam und mit großem Nahrungsaufwand wachsenden Tieren. Von kaltblütigen Tieren bilden die Fische und die Reptilien Antipoden in bezug auf die Wachstumsgeschwindigkeit und die Ausnutzung der Nahrung für den Rohgewichtsansatz. Bei rasch wachsenden Fischen wird so gut wie alle Nahrung in Körpersubstanz angesetzt, bei den Schildkröten und Alligatoren ein so verschwindender Bruchteil, daß diesen Tieren gegenüber selbst die langsamst wachsenden Vögel als schnellwüchsig zu bezeichnen sind. Der Energieaufwand, um ein Kilo Schildkröte oder ein Kilo Alligator zu erzeugen, ist ein ganz erstaunlich großer. Je schnellwüchsiger die Tiere sind, desto geringer ist im allgemeinen der Energieaufwand in der Nahrung, auch wenn man berücksichtigt, daß schnellwachsende Tiere pro Kilo wie pro Oberflächeneinheit oft unverhältnismäßig viel Nahrung zu sich nehmen und zum Ansatz bringen können. Verfasser vermutet, daß ein großer Teil der Unterschiede in den Anforderungen, die das Wachstum der höheren Tiere in bezug auf Nahrungszufuhr stellt, verschwinden werden, wenn wir nicht die Energiezufuhr pro Kilo Rohgewicht, sondern pro Kilo lebendige Sub-

stanz im Rohgewicht in Rechnung ziehen werden. Wir wissen ja, daß die verschiedenen Tiere ganz verschiedene Mengen von lebendiger Substanz pro Oberflächeneinheit wie pro Kilo Rohgewicht enthalten. Eine Prüfung der vom Verfasser vermuteten Gesetzmäßigkeit erfordert die chemische Erforschung zahlreicher Tiere mit einer bisher noch nicht ausgebildeten Methodik zur Feststellung der Mengen der lebendigen Substanz im Rohgewicht. Durch genaue chemische Vergleichung von Kaninchenföten mit erwachsenen Kaninchen konnte vom Verfasser die Zunahme der paraplasmatischen aktiven Wachstums unfähigen Stoffe beim Altern bereits nachgewiesen werden. Keratinsubstanzen, Leimsubstanz, Skelettsalze nehmen tatsächlich um so mehr zu im Rohgewicht, wie Verfasser fand, je mehr das Wachstum sich verlangsamt. Wir werden richtiger diese Tatsache so ausdrücken, das Wachstum verlangsamt sich, weil die relative Menge der lebendigen Substanz abnimmt.

Die Physiologie des Wachstums bedarf der Grundlegung durch Sammlung von Tatsachen, namentlich aber der chemischen Grundlegung durch Tatsachensammlung, während energetische Berechnungen erst angestellt werden können, wenn die Menge der lebendigen Substanz bekannt ist. In bezug auf die Registrierung der Wachstumsvorgänge streiten sich die Messungen des Längenwachstums und die Messungen der Gewichtszunahmen um den Vorrang. Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Wage den Vorzug vor dem Zollstock verdient. Die Botaniker haben schöne Messungen des Längenwachstums der Pflanzen durch kinematographische Aufnahme der wachsenden Gebilde erzielt. Solange die Formen eines wachsenden Organismus einander geometrisch ähnlich bleiben, können wir aus Längenmessungen annähernd genau die Massenzunahmen errechnen, da die Massen unter diesen Bedingungen annähernd in der dritten Potenz des Längenmaßes zunehmen. Sowie aber die Formen, die verglichen werden, einander nicht mehr ähnlich sind, und das ist bei wachsenden Pflanzen oft recht schnell der Fall, geben uns die Längenmessungen zu verschiedenen Zeiten keinerlei Anhalt mehr über die Massenzunahme in der Zeiteinheit. Für die Beobachtung des Tierwachstums sind dieselben Ausführungen gültig. Nur bei sehr ähnlich organisierten Tieren geben Messungen des Längenwachstums Aufschluß über die Wachstumsbewegung, die in den drei Dimensionen des Raumes erfolgt. Das Wachstum eines Organismus kann sogar in einer Dimension positiv erscheinen, wenn das Gesamtwachstum negativ ist, ein in die Länge sich streckender Teil kann an Masse abnehmen. Um so mehr bedürfen alle räumlichen Wachstumsmessungen der physikalischen und alsdann noch der chemischen Kontrolle. Selbst die Gewichtszunahme unterrichtet uns ja nicht über den Zuwachs an aktiven Wachstums fähiger Substanz. In der Physiologie hat sich eingebürgert, die Wachstumsgeschwindigkeiten zweier Tiere zu vergleichen durch den Vergleich der Zeiten der Verdoppelung des Körpergewichtes. Bei sehr verschiedener Ausdehnung der Verdoppelungszeiten stellen sich auf diesem Wege große Fehler ein, und es empfiehlt sich

in allen Fällen die direkte Bestimmung der prozentischen Zunahmegeschwindigkeit in der Zeiteinheit, auf deren Feststellung in freilich etwas ungenauerer Weise der Vergleich der Verdoppelungszeiten schließlich hinausläuft. Als Gewichtseinheit wähle man bei Wachstumsmessungen das Gramm; als Zeiteinheit hat sich der Tag durch die Sekunde nicht verdrängen lassen, da die Zahlen bequemer registrierbar werden bei Annahme des Tages als Einheit der Zeit für das Wachstum. Mit Hilfe der bloßen Registrierung der Rohgewichtszunahme, gerechnet von der Befruchtung der Eizelle an, lassen sich bereits Verwandtschaftsbeziehungen der Tiere verfolgen. Verfasser fand, daß den einzelnen Klassen der Wirbeltiere charakteristische Wachstumskurven des Körpergewichtes zukommen. Säugetiere zeigen eine andere Rohgewichtskurve als Vögel, Vögel eine andere als Amphibien oder Fische. Eine Konvergenz der Gewichtskurven zweier nicht verwandter Tiere während der ganzen Wachstumszeit und Lebenszeit hält Verfasser nicht gut für denkbar, bisher ist ein solcher Fall auch nicht nachgewiesen. Unter den Vögeln können wir die relativ sehr langsam wachsenden Nestflüchter von den sehr rasch wachsenden Nesthockern bequem unterscheiden. Bei den Vögeln scheint mit Erwerb des Flugvermögens eine höchst zweckmäßige Beschleunigung des Wachstums und Abkürzung der Entwicklungszeit stattgefunden zu haben. Ein Vogel, der seinen ersten Flug unternimmt, muß bereits ausgewachsen sein und hat sein volles Endgewicht bereits erreicht. Änderungen der Dimensionen des Körpers und Änderungen des Gewichtes würden die Korrelation der Bewegungen beim Fluge leicht zu stören vermögen. Die Laufvögel und Schwimmvögel sind dagegen imstande, auf dem Erdboden und im Wasser sich mit kurzen wie mit langen Extremitäten, mit leichtem wie mit schwerem Gewicht gewandt zu bewegen. Die Laufvögel haben daher die von den reptilienähnlichen Urahnen ererbte Langsamkeit des Wachstums getreuer bewahrt, und die Beschleunigung ihres Wachstums ist wohl mehr auf die Erhöhung der Körpertemperatur auf 44 Grad als auf biologische Erfordernisse rascher Reife zurückzuführen. Bei den Säugetieren finden wir in den ersten Zeiten des Wachstums bei verschiedenen Ordnungen eine gewisse Gleichartigkeit angedeutet, so daß eine Reihe von gleich schweren Tieren intrauterin annähernd gleich schnell wächst, wobei allerdings auch Ausnahmen zu bemerken sind. Von den Säugetieren haben namentlich die Huftiere und fast alle Mikromammalier im Interesse der Erhaltung der Art den Zeitpunkt der individuellen Reife und das Ende des Körperwachstums in immer frühere Lebensepochen zurückverlegt, während wir ein Dauerwachstum fast die ganze Lebenszeit hindurch zwar bei den niederen Tieren häufig, bei den Säugern aber fast nur bei den höheren Affen, besonders aber bei dem Menschen finden. Je frühreifer eine Tierart, desto größer ist die Zahl der in der Zeiteinheit produzierten Jungen und damit die Wahrscheinlichkeit der Erhaltung der Art. Das Wachstum ist ein Hemmnis der Lebensbetätigung in bezug auf Leistung der Lebensarbeit, eine Abkürzung der Wachstumsperiode erscheint daher

zunächst als eine Begünstigung der Lebensarbeit. Flourens hat darauf aufmerksam gemacht, daß, je länger die Wachstumsperiode dauert, desto länger die Gesamtlebensdauer der Tiere sich erstreckt. Er meinte, daß die Gesamtlebensdauer auf etwa das Fünffache der Wachstumsperiode geschätzt werden könne. Tatsächlich finden wir bei Pflanzen und Tieren sehr häufig lange Lebensdauer und langsames Wachstum vereinigt. Unter den Bäumen sind die langsam wachsende Eiche und der langsam wachsende Taxus bekannte Beispiele für Langlebigkeit, bei den Säugetieren Mensch und Elefant. Die Ausnahmen von dieser Regel sind so zahlreich, daß von einem Wachstumsgesetz in obigem Sinne ebensowenig die Rede sein kann wie von einem energetischen Grundgesetz des Wachstums. Die äußerst rasch wachsende kalifornische Riesenfichte erreicht nach Zählung der Jahresringe ein Alter von über 1000 Jahren, der rasch wachsende Karpfen erreicht das für einen Fisch erstaunliche Alter von weit über 50 Jahren, die rasch wachsenden Papageien werden weit älter als die langsamer wachsenden Hühnervögel. Immerwachsende Tiere und Pflanzen sind keine Seltenheit. Es gibt also keine konstante Beziehung zwischen Länge der Wachstumszeit und absoluter Lebensdauer, auch nicht zwischen Wachstum und Gesamtlebensarbeit. Ebensowenig wie zwischen Länge der Wachstumsperiode und absoluter individueller Lebensdauer besteht eine ganz feste Beziehung zwischen der Fruchtbarkeit, also der Masse der durch Wachstum erzeugten Fortpflanzungsprodukte, und Langlebigkeit. Man hat darauf aufmerksam gemacht, daß viele langlebige Tiere wenige Junge zur Welt bringen, während kurzlebige Tiere durch zahlreiche Nachkommenschaft sich auszeichnen sollen. Es lassen sich für eine solche Regel wohl einige Beispiele anführen, aber wohl ebensoviel Beispiele dagegen. Die großen Raubvögel haben nur wenige Junge, die langlebigen Affen ebenfalls, die Langlebigen unter den Huftieren nur wenige Junge, während die kurzlebigen Nagetiere zahlreiche Nachkommenschaft haben. Unter den langlebigen Bäumen dagegen ist die Eiche nicht gerade durch Fruchtarmut ausgezeichnet, die langlebige Malermuschel unter den Tieren produziert zahlreiche Junge, die langlebigen Amphibien produzieren sehr zahlreiche Nachkommenschaft. Die Unrichtigkeit aller bisher aufgestellten Gesetze des Wachstums läßt erkennen, wie notwendig es ist, für die Erforschung der Wachstumsvorgänge zunächst Beobachtungsmaterial zu sammeln und für zukünftige Zusammenfassungen in Form von Gesetzen den Boden vorbereiten zu helfen.

Über das menschliche Wachstum existieren so zahlreiche Untersuchungsreihen, und die Kenntnis selbst feiner Einzelheiten des Menschenwachstums ist für den Arzt und Naturforscher so wichtig, daß im zweiten Teil dieser Arbeit der Sonderform des menschlichen Wachstums ein besonderer Artikel gewidmet werden soll.

VIII. Die Stellung der Prokto-Sigmoskopie in der Diagnostik.

Von

Fritz Fleischer-Berlin.

Literatur.

Schreiber, Die Rekto-Romanoskopie. Berlin 1903.
Strauß, H., Die Prokto-Sigmoskopie. Leipzig 1910.

Albrecht, Arch. f. Gynäk. **83**. Heft 1.
Amann, 81. Versamml. deutsch. Naturforsch. u. Ärzte. Ref. Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 4.
Anschütz, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Suppl. **4**. 1907.
Baer, cf. Bruhns.
Bartelemy, cf. v. Esmarch.
Bittorf, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **86**.
— Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 7.
— Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 4.
Bruhns, in Riekes Lehrb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh. Jena.
Carré, Du rétrécissement dit syphilitique du rectum. Thèse de Paris 1892/93.
Dorsemagen, Med. Klin. 1911. Nr 9.
Eckhold, cf. Bruhns.
v. Esmarch, Die Krankheiten des Mastdarms. 1887.
Ewald, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 49.
— Ebenda. 1906. Nr. 27. 1908. Nr. 38. 1911. Nr. 2.
— Therap. d. Gegenw. 1906.
— Ebenda. 1907.
v. Fedoroff, Arch. f. klin. Chir. **57**. 1898.
Foges, Atlas der rektalen Endoskopie. Berlin und Wien 1909.
— Wiener klin. Wochenschr. 1906. Nr. 21.
— Med. Klin. 1909. Nr. 10.
Galliard, Soc. méd. des hôpit. 1897.
Gant, Die Krankheiten des Mastdarms. Deutsche Übersetzung. 1904.
Goebell, Med. Klin. 1910. Nr. 45.
v. Hansemann, Virchows Arch. **144**.
Helber, Münchner med. Wochenschr. 1905. Nr. 11.
Juliusburger, Beiträge zur Kenntnis von den Geschwüren und Strikturen des Mastdarms. Inaug.-Diss. Breslau 1884.
Jullien, cf. Bruhns.
Kelly, Bull. des John Hopkin-Hosp. 1894.
— Ann. of surgery. **21**. 1895.
Kohlrausch, Zur Anatomie und Physiologie der Beckenorgane. 1854.
v. Langenbeck, cf. v. Esmarch.

Lanz, in Wilms-Wullstein, Lehrb. d. Chir. Jena.
Laws, cf. Tuttle.
Lindner, Beitr. z. klin. Chir. **87.** 1903.
Martin, zit. bei Hemmeter, Diseases of the intestines. 1902.
Mayor, Rev. méd. de la Suisse romaine. Juli 1893.
Meller, Wiener klin. Wochenschr. 1906.
Mummery, The Sigmoidoskopie. London 1906.
Otis, Anatomische Untersuchungen am menschlichen Rektum. 1887.
— Wiener klin. Wochenschr. 1897. Nr. 17.
Perret, Thèse de Paris 1855.
Petrikat, Über luetische Darmstrikturen. Inaug.-Diss. Breslau 1910.
Quénu et Hartmann, Chirurgie du Rectum. 1895.
Rosenberg, Arch. f. Verdauungskrankh. **18.**
— Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 13.
— Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 31.
— Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1910.
Rosenheim, Deutsche med. Wochenschr. 1904. 1906. 1907. 1908. 1909.
— Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 44.
— Zeitschr. f. klin. Med. **54.**
— Die Erkrankungen der Flexura sigmoidea. Sammlung zwangloser Abhandlungen a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. **2.** Heft 6.
Roser, Arch. f. phys. Heilk. 1859.
Rotter, Arch. f. klin. Chir. **61.** 1906.
Schilling, Therap. Monatsh. 1906.
— Berliner Klin. 1908. Heft 246, und 1909. Heft 249.
— Zentralbl. f. Stoffwechselkrankh. 1904. Nr. 2.
Schnitzler. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
Schreiber, Sammlung zwangloser Abhandlungen a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. **1.** Heft 1 u. 2.
— Arch. f. Verdauungskrankh. **18.**
Simons, Zeitschr. f. klin. Med. **59.**
Singer, Sammlung zwangloser Abhandlungen a. d. Geb. d. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. **1.** Heft 6.
— Med. Klin. 1906. 1910. 1911.
— Wiener klin. Wochenschr. 1908.
Strauß, H., Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 38. 1901. Nr. 10. 1903. Nr. 48. 1904. Nr. 49. 1905. Nr. 36. 1908. Nr. 31. 1909. Nr. 4.
— Senator-Festschrift 1904.
— Fortschr. d. Med. **20.** Nr. 28.
— Die ärztl. Praxis 1906. Nr. 3.
— Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1906. Nr. 21.
— Zeitschr. f. klin. Med. **44.**
— Therap. Monatsh. 1906.
— Therap. d. Gegenwart 1909.
Sudzuki, Arch. f. Chir. **61.**
Sultan, Deutsche Zeitschr. f. Chir. 1907.
Tuttle, Diseases of the Anus, Rectum and pelvic colon. London 1903.
Waldeyer, Das Becken. 1899.
Zweig, Arch. f. Verdauungskrankh. **14.** Heft 3.

Die Diagnose (und Therapie) der Erkrankungen der Flexura sigmoidea ist erst von dem Moment an, in dem es gelungen ist, brauchbare Instrumente zu konstruieren, die bei entsprechender Lagerung des Patienten eine direkte Besichtigung des Darminneren gestatten, auf dasjenige Niveau der Exaktheit gebracht worden, die wir für

das Rectum durch die Proktoskopie schon lange besitzen. Im wesentlichen besteht das zurzeit benutzte Instrumentarium für die Endoskopie aus einer mehr oder weniger langen Metallröhre und einen Beleuchtungsapparat. Derartige Instrumente sind von Kelly, Laws, Tuttle, Schreiber, Strauß, Foges u. a. angegeben worden. Von diesen Instrumenten hat das Straußsche die weiteste Verbreitung gefunden, so daß es hier genügen dürfte, wenn eine Beschreibung des Straußschen Instrumentariums Platz findet.

Das Straußsche Prokto-Sigmoskop setzt sich zusammen aus dem Tubus, dem Obturator, dem Lichtträger mit der Lampe, dem Fenster und dem Gebläse. Der Tubus ist eine gerade Metallröhre von etwa 30 cm Länge und einer lichten Weite von 2 cm. Er zeigt eine Graduierung in cm. An seinem für die Einführung in den Darm bestimmten Ende ist er abgestumpft. an seinem entgegengesetzten Ende trägt er einen Fortsatz rechtwinklig zum Verlauf des Tubus, an dem ein Handgriff befestigt werden kann. Außerdem befindet sich an dem Griffende eine Vorrichtung zur (fakultativen) Befestigung des Lichtträgers. Der Obturator ist ein Metallstab, der an dem einen Ende einen Griff trägt, und dessen anderes Ende ein konisches Metallstück aufweist, das zwei längs verlaufende, rillenförmige Vertiefungen aufweist, die den Zweck haben, beim Herausziehen des Obturator aus dem in den Darm eingeführten Instrument eine Kommunikation der Außenluft mit dem Darmlumen zu ermöglichen, um dadurch eine Aspiration der Darmschleimhaut zu verhindern (Schreiber). Ein Bajonettverschluß befestigt den Obturator am Griffende mit dem Tubus. Der Lichtträger ist eine schmale, das Lichtkabel enthaltende Röhre, an deren eines Ende sich eine kleine elektrische Lampe (Kohlenfaden — oder Metallfadenlampe) aufschrauben läßt. Das andere Ende ist an einem Metallring befestigt, der sich durch Bajonettverschluß an den Tubus fixieren läßt. Außerdem trägt dieser Metallring eine Vorrichtung zur Befestigung des Fensters, ferner eine Einrichtung, die die Verbindung des Lichtkabels mit der elektrischen Lichtquelle ermöglicht und drittens eine Metallröhre, die es gestattet, aus dem Gebläse Luft in das Innere des Tubus hineinzuschicken. Der Abstand der Lampe von dem Tubusende beträgt etwa 2 cm. Das Fenster ist eine in eine Metallkapsel eingeschlossene, flache Glasscheibe. Als Gebläse wird ein kleines Doppelgebläse verwendet.

Zur Ausführung der Proktoskopie hat Strauß ein etwa 12 cm langes Instrument angegeben von 2,5 cm lichter Weite, das sich im übrigen in seinen Einzelheiten nur in den Größenverhältnissen vom Sigmoskop unterscheidet. Nur der Griff, der an das Sigmoskop bei Bedarf befestigt wird, ist mit dem Proktoskop fest verbunden.

Die Lagerung der zu untersuchenden Person erfolgt nach der Vorschrift von Kelly in Knie-Brustlage, bzw. Knie-Schulterlage, d. h. der Patient wird so gelagert, daß er auf den Knien ruht, die Oberschenkel bilden gegen den Unterschenkel einen rechten Winkel, der Kopf liegt auf dem Untersuchungstisch direkt, oder eventuell auf einem Kissen

auf. Der Rumpf verläuft also schräg abwärts, das Kreuz ist durchgedrückt zu halten. Bei dieser Lage werden mechanische Verhältnisse geschaffen, durch die eine spontane Entfaltung der Ampula recti in der Mehrzahl der Fälle ermöglicht wird. Nur in besonderen Fällen, wie bei Gelenkaffektionen, allgemeiner Schwäche oder Dyspnoe des Patienten kann man veranlaßt sein, ihn in Seitenlage zu untersuchen, eine Lage, in der Foges generell seine Untersuchungen vornimmt.

Die Einführung des Instrumentes ist am besten nach vorausgegangener Vorbereitung des Patienten vorzunehmen, da man nur so ein von Fäkalmassen freies Rectum erwarten kann. Abführmittel sind im allgemeinen für diese Zwecke nicht geeignet. Dagegen empfiehlt es sich (Schreiber, Strauß, Ewald, Mummery, Foges, Kelly, Singer, Meller), den Darm durch ein einige Stunden vorher gegebenes Reinigungsklistier zu entleeren. Strauß empfiehlt, am Abend vor der Untersuchung ein Klistier von 1 l körperwarmer, physiologischer Kochsalzlösung, und am nächsten Morgen bzw. Vormittag 2—3 Stunden vor der Untersuchung ein zweites Klistier von $^1/_2$ l körperwarmer, physiologischer Kochsalzlösung zu verabfolgen. Danach müssen die Patienten sich mehrere Male entleeren, um den gesamten Darminhalt zu entfernen. Diarrhoische Kranke erhalten nach der morgendlichen Ausspülung 10—15 Tropfen Tinctura opii. Sollte trotz Klysmenspülung der Darm nicht leer gefunden werden, so empfiehlt Strauß — aber nur für diese Fälle — die Darreichung eines Abführmittels am Tage vor der Untersuchung. Am Tage der Untersuchung selbst verabfolgt Strauß bei diesen Patienten morgens ein Klistier und gibt dann 10—15 Tropfen Tinctura opii.

Der Einführung des Rektoskops muß vorausgehen eine Besichtigung der Analregion und eine digitale Untersuchung der Pars sphincterica und der Ampulle. Die Analregion ist bei fettarmen Menschen trichterförmig. Der Anus ist ein sagittaler, geschlossener Spalt. In der Umgebung des Anus sind mehr oder weniger stark ausgesprochene Falten. Unter pathologischen Verhältnissen findet man Ekzeme an der Analregion, Hämorrhoidalknoten, die auch erodiert sein können, ferner „Reizpapillome", Kondylome, Fissuren usw. Die digitale Untersuchung gibt Auskunft über das Vorhandensein von Schmerzen (cf. später), von Stenosen, von Tumoren und deren Konsistenz, sowie deren Beziehungen zur Nachbarschaft, periproktitischen Prozessen u. ä.

Die Prokto-Sigmoskopie wird in folgender Weise ausgeführt: Der Patient wird in die Knie-Brustlage gebracht, wobei man die Unterschenkel etwas spreizen läßt. Zwischen diese gespreizten Unterschenkel stellt man ein Eiterbecken. Um eventuell im Darm noch enthaltenen Inhalt beseitigen zu können, hält man eine Reihe von Tupfern vorrätig. Zweckmäßig hierfür haben sich lange, dünne Holzstäbchen, wie sie für die Streichholzfabrikation gebraucht werden, bewährt, die man an dem einen Ende fest mit Watte umwickelt (Strauß). Hierauf fettet man die Analgegend mit Hilfe eines Mulläppchens gut mit Vaseline ein, ebenso den mit dem Obturator geschlossenen Tubus. Es empfiehlt sich,

das Instrument vor dem Einfetten leicht (N. B. nicht zu stark!) anzuwärmen, weil ein kaltes Instrument bei seiner Einführung unangenehm empfunden wird und dadurch zu störenden Reflexen an der Analöffnung Veranlassung geben kann. Eine Anästhesierung der Analöffnung ist im allgemeinen (Schreiber, Rosenheim, Ewald, Strauß, Schilling, Foges, Kelly u. a.) überflüssig. Singer führt wenige Minuten vor der Untersuchung ein Zäpfchen mit 0,5 g Anästhesin ein. Bei hochgradiger allgemeiner oder lokaler Reizbarkeit des Patienten kann eventuell auch ein warmes Sitzbad oder eine Eukain- bzw. Novokaininjektion die Einführung des Instrumentes erleichtern. Strauß hat für diesen Zweck eine Darmspritze angegeben (Sphincterenspritze), die nach Art der Ultzmannschen Spritze konstruiert ist.

Die Einführung des Instrumentes erfolgt zunächst in annähernd horizontaler Richtung, und zwar kann das Eindringen des Instrumentes dadurch erleichtert werden, daß man den Patienten veranlaßt, gegen das Instrument zu pressen (Strauß), ähnlich wie bei der Defäkation. Sobald der Widerstand des Schließmuskels überwunden ist, hört der Patient mit dem Pressen auf. Das Instrument ist inzwischen ca. 5 cm in den Mastdarm eingedrungen. Jetzt muß der Obturator aus dem Instrument herausgezogen und die Beleuchtungsvorrichtung eingeschaltet werden; das weitere Vordringen des Instrumentes darf nur unter Führung des Auges geschehen (Schreiber, Strauß). Strauß sieht es direkt als einen Kunstfehler an, wenn in der Ampulle mit Benutzung des Obturators manipuliert wird. Unter Führung des Auges besichtigt man jetzt die Ampulle, wobei das Sigmoskop mit dem intrarectalen Ende ein wenig nach oben gehoben wird. Ist man so bis etwa 11 cm eingedrungen, so sucht man den Flexureingang. Da dessen Lage keine konstante ist, so muß man den Tubus nach den verschiedenen Richtungen in kleinen Exkursionen hin und her bewegen, bis man den Eingang gefunden hat. Vom Flexureingang aus verläuft die Flexur bei der gewählten Knie-Brustlage schräg von oben nach unten. Man muß also, um das Instrument in die Flexur hineinbringen zu können, das Griffende des Sigmoskops heben und in dieser Richtung vorwärtsgehen.

Die Technik der Einführung des Sigmoskops gestaltet sich in denjenigen Fällen relativ einfach, bei denen die Ampulle entfaltet und der Eingang in die Flexur offen ist. Das ist aber nicht immer der Fall. In einer größeren Zahl von Fällen — nach Strauß 20—25 Proz. der Fälle — ist die Ampulle kollabiert und somit eine Möglichkeit, ohne Gefährdung des Patienten zu sigmoskopieren, nicht vorhanden. Wenn auch, wie z. B. Ewald angibt, es gelegentlich vorkommen kann, daß man bei dem ersten Versuch überhaupt nicht weiter als 10—12 cm in den Darm hinaufkommt, wenig später aber, wenn der Patient sich etwas bewegt hat, ohne Schwierigkeit die Sigmoskopie durchführen kann, und wenn auch, wie mich eigene Untersuchungen in Übereinstimmung mit E. Rosenberg gelehrt haben, zuweilen mit einem geringen Zuwarten, während dessen das Instrument in seiner Stellung im Darm

verbleibt, die Passage frei wird, so gibt es doch eine größere Reihe von Fällen, bei denen man die Entfaltung des Darmes künstlich herbeiführen muß. Schreiber empfiehlt in diesen Fällen, mit einem mit lauwarmem Öl getränkten Wattetupfer einige Sekunden einen schwachen und gleichmäßigen Druck gegen diese Stelle auszuüben. Dieses Verfahren hat den Nachteil, der die Methode etwas kompliziert, daß man angewärmtes Öl vorbereiten muß. Strauß und jetzt wohl auch die überwiegende Mehrzahl der anderen Untersucher, bedienen sich für derartige Fälle der Lufteinblasung in den Darm. Strauß hat die Lufteinblasung, die schon vorher in Amerika von Pennington, Laws und Tuttle angewendet worden war, von Anfang an als eine fakultative und keineswegs obligatorische bezeichnet und neuerdings die Bedingungen für ihre Anwendung folgendermaßen genau formuliert. Die Lufteinblasung darf nur da angewendet werden, wo sie notwendig erscheint und eine Kontraindikation ihre Anwendung nicht verbietet. Das Einblasen von Luft muß so ausgeführt werden, daß man mit möglichst wenig Luft auskommt. Daher darf das Gebläse nur von dem Untersuchenden selbst gehandhabt werden, nicht etwa von einem Assistenten. Bei der Befolgung dieser Vorsichtsmaßregeln wird man irgendwelche Schädigungen durch die Lufteinblasung mit Sicherheit vermeiden können. Es sind allerdings von Schreiber, Sultan und Anschütz je eine Perforation des Darmes im Anschluß an eine Sigmoskopie beobachtet worden. Trotzdem darf betont werden, daß bei strikter Innehaltung der Indikationsstellung, wie sie Strauß formuliert hat, die Methode nicht mehr Gefahren in sich birgt, als der Katheterismus und ähnliche Untersuchungsmethoden. Auch alle anderen Einwände, die gegen die Luftinsufflation erhoben wurden, haben einer vorurteilsfreien Kritik nicht standgehalten. Vor kurzem hat Singer sich gegen die „obligate" Anwendung der Lufteinblasung ausgesprochen, die er nicht bloß für unrichtig, sondern auch für nicht ganz ungefährlich hält. Die Ausführungen Singers lassen darauf schließen, daß er ganz im Gegensatz zu den Vorschriften von Strauß die Luftinsufflation angewendet hat; denn weder hat Strauß jemals die obligate Anwendung der Lufteinblasung empfohlen, noch darf es zu einem „mächtig gedehnten Gewölbe der Ampulle" oder zu „brüsker Dilatation" derselben kommen. Es ist auch bei der kunstgerechten Ausführung der Methodik schlechterdings unmöglich, daß „einem in recht unangenehmer Weise ein Strom von Luft neben dem Tubus zurückgeschleudert und ins Gesicht getrieben wird". Was Singer über die Änderung von Farbe, Glanz, Blutgehalt und Vascularisation der Schleimhaut sagt, ist zum mindesten stark übertrieben. Und ebenso stimmt es nicht, wenn Singer sagt, daß man mit der Insufflation dem Patienten regelmäßig Schmerzen erzeugt. Dies trifft nur zu, wenn man brutal unsachgemäß vorgeht. Das Fenster des Obturator (??) hindert auch nur die Einführung von Tupfern, Instrumenten usw., solange es sich am Tubus befindet. Wenn man aber das Fenster entsprechend der klar ausgesprochenen Straußschen Vorschrift nur für den Akt der

Insufflation benutzt, so hindert es in keiner Weise und es hat bisher kein Autor außer Singer über diesen Punkt geklagt. Es weicht also auch in diesem Falle die Darstellung Singers von den tatsächlichen Verhältnissen weit ab.

Die Technik der Luftinsufflation nach Strauß vollzieht sich folgendermaßen. Das äußere Ende des Tubus wird mit einem vorher auf etwa Körpertemperatur erwärmten — beim Sigmoskop ist das nicht einmal nötig — Glasfenster geschlossen, um ein Beschlagen des Glases zu vermeiden. Darauf wird von dem Untersuchenden selbst in ganz langsamen Stößen und unter Vermeidung jedes brüsken Vorgehens Luft mittels des Doppelgebläses in den Tubus hineingepumpt. Nur in den sehr seltenen Fällen eines sehr schlaffen Sphinkterenverschlusses kann die Luft neben dem Tubus aus dem Rectum entweichen: sie tut das dann aber sofort. Sollte bei diesem Vorgehen trotz sorgfältiger Vorbereitung des Patienten an irgend einer Stelle eine Verunreinigung sich finden, so kann man das Fenster an jeder Stelle entfernen und mit einem Tupfer die Partie reinigen. Es gibt allerdings einige wenige Fälle, in denen man auch unter Luftinsufflation keine ausreichende Entfaltung der Ampulle erzielen und den Eingang in die Flexur nicht finden kann. In diesen Fällen kann man mitunter erst bei einer zweiten oder dritten Untersuchung zum Ziele kommen. Eine Berechtigung in diesen immerhin sehr seltenen Fällen, gewaltsamer als sonst vorzugehen, kann aber nicht zugegeben werden. Ist man mit dem Tubus in die Flexur so weit als möglich eingedrungen, so ist die Untersuchung damit keineswegs beendet. Vielmehr erfolgt bei dem Zurückziehen des Tubus, das ganz langsam zu erfolgen hat, erst die genaue diagnostische Inspektion des Darmes.

Die mit Hilfe der Sigmoskopie zu untersuchenden Darmteile kann man nach Schreiber und Strauß folgendermaßen einteilen: 1. den Anus, über den das Erforderliche bereits weiter oben gesagt ist, 2. die Pars sphincterica sive canalis ano-ampullaris, 3. die Ampulla recti, 4. den Flexureingang, 5. den Rectalschenkel der Flexur.

Nach Schreiber beträgt die Länge des Sphinkterenkanals beim Erwachsenen etwa 4,5 cm, die der Ampulle im Durchschnitt 6,7 cm. Danach ist der Flexureingang im Durchschnitt etwa 11 cm von der Analöffnung entfernt zu suchen. Indessen ist der Flexureingang oft noch weiter von der Analöffnung entfernt. Strauß hat sie einige Male 13 und einmal 14 cm vom Anus entfernt gesehen. Eigene darauf gerichtete Untersuchungen an dem Krankenmaterial der Professor Straußschen Poliklinik haben mich wiederholt den Flexureingang 15 cm und einmal 16 cm von der Analöffnung entfernt finden lassen. In der Regel fand ich ihn zwischen 12 und 14 cm von der Analöffnung entfernt. Die Länge des der Untersuchung zugänglichen Flexurschenkels ist variabel, sie kann nach Strauß 18, 20 und mehr Zentimeter betragen.

A. Normale Verhältnisse.

1. Die Pars sphincterica.

Die Pars sphincterica kann man in eine Pars sphincterica externa und eine Pars sphincterica interna einteilen. (Die anatomischen Verhältnisse, wie sie an der Leiche beobachtet werden können und vielfach, besonders von Waldeyer, beschrieben worden sind, lassen sich am Lebenden nicht in derselben Weise beobachten.) Die Schleimhaut der Pars sphincterica externa geht allmählich aus der die Analöffnung bedeckenden Haut hervor. Sie ist unter normalen Verhältnissen rosa oder etwas stärker rot gefärbt. Papillen und Lymphfollikel sind nur andeutungsweise zu erkennen. Ein freies Lumen ist an der Pars sphincterica externa nicht vorhanden, die Schleimhaut liegt in radiären Falten und hat die Gestalt eines Trichters. Die Pars sphincterica interna zeigt gleichfalls diese Faltung, die hier den Eindruck von Längsfalten macht, die nach innen hinein an Intensität verlieren. Hier ist auch bereits ein offenes Lumen von wechselnder Form (Kreis, Ellipse, Poligonalform) vorhanden. Die Farbe der Schleimhaut ist rosa, man sieht in der Schleimhaut einzelne feine Gefäßzeichnungen.

2. Die Ampulle.

Die Ampulle beginnt, wie oben ausgeführt ist, etwa 5 cm von der Analöffnung entfernt. Sie stellt einen Hohlraum von verschiedener Form dar, und zwar kann sie die Form einer Birne, einer Rübe und einer Retorte, ausnahmsweise aber auch eine Zylinderform haben (Strauß). Den Umfang der Ampulle schätzen Schreiber und Strauß auf mindestens 18—25 cm. Der Rauminhalt der Ampulle beträgt nach Strauß etwa 250 ccm. Was die Ampulle besonders auszeichnet, ist die Anwesenheit von Falten, die kulissenartig in das Lumen vorspringen. Die Zahl dieser Falten ist wechselnd, doch sind in der Regel 2—3 vorhanden. Auch der Verlauf der Falten ist kein regelmäßiger, da man sie bald auf der rechten, bald auf der linken Seite, bald dorsal, bald ventral (letzteres seltener) beobachen kann. Am konstantesten findet sich eine Falte, die als Houstonsche, Nélatonsche oder Kohlrauschsche Falte (Plica coccygea Schreiber) beschrieben worden ist. Der Abstand von der Analöffnung beträgt zwischen 6 und 9 cm, 1—2 cm oberhalb kann man eine zweite Falte (Plica sacralis inferior Schreiber) und weiter oberhalb noch eine dritte (Plica sacralis superior Schreiber) sehen. Die Falten liegen nicht in einer Ebene, sondern verlaufen mehr in Form einer Spirale. Sie springen auch nicht beständig gleich weit vor, vielmehr sind sie bald mehr bald weniger ausgeprägt. Der Grund für dieses Verhalten ist darin zu finden, daß sie, nach den Untersuchungen von Waldeyer, nur wenig Muskulatur enthalten. Die Bedeutung dieser Falten ist heute noch nicht erkannt. Eigene Untersuchungen, die ich über das Verhalten der Falten angestellt habe, haben mir gezeigt, daß in einem Falle die erste Falte bereits 5 cm von der Analöffnung entfernt zu finden war, mei-

stens aber fand ich sie 6—8 cm von der Analöffnung entfernt. Zweimal fand ich die erste Falte 9 cm und zweimal 10 cm von der Analöffnung entfernt.

Einzelne Autoren, besonders amerikanische (Martin, Gant) wollen eine besonders starke Entwicklung der Falten in einen ätiologischen Zusammenhang mit gewissen Formen der Obstipation bringen, und Gant hat zur Heilung dieser Obstipationen eine Trennung der abnorm entwickelten Falten, die sogenannte Valvidotomie empfohlen. Göbell hat in 6 derartigen Fällen von Obstipation diese Durchtrennung der Falten ausgeführt und in 5 Fällen einen guten Erfolg erzielt. Danach scheint also ein derartiger Zusammenhang der Obstipation mit starker Faltenbildung möglich zu sein, allerdings wird man in diesen Fällen annehmen müssen, daß die Falten anatomisch eine besondere Bauart haben, so daß sie den in ihrer Form und Prominenz in der Regel variablen Falten nicht völlig entsprechen.

Die Schleimhaut der Ampulle ist hellrosa oder auch etwas dunkler rot gefärbt. Sie ist feucht glänzend und mit Gefäßen durchzogen. Ist die Ampulle entfaltet, so sind ihre Wände glatt gespannt. Bei tiefer Einatmung kann man eine Annäherung der Wände der Ampulle beobachten, während bei tiefer Ausatmung das Lumen der Ampulle sich wieder vergrößert. Der Übergang der Ampulle in die Flexur wird in der Regel durch eine Falte (Plica recto romana Schreiber, Plica terminalis, Grenzfalte Strauß) gekennzeichnet.

3. Der Flexureingang.

Dem Flexureingang, dem man früher die Eigenschaft einer Verschlußfähigkeit „Sphincter tertius" gegeben hat, kommt nach den Untersuchungen von Schreiber und Strauß eine derartige Eigenschaft nicht zu, da er nicht imstande ist, einen Abschluß zwischen Ampulle und Flexur zu bilden. Die Grenzfalte ist auch nicht konstant vorhanden und man kann in dieser Gegend bald eine von runzeligen Falten umgebene Öffnung sehen, in anderen Fällen erinnert das Bild an den Verschluß eines Tabaksbeutels, an eine eingezogene Brustwarze (Strauß) usw. Die Farbe der Schleimhaut ist dieselbe wie die der Ampulle. Auch der Flexureingang wird durch die Atmung beeinflußt, so daß er in den Tubus polypenartig hineingepreßt werden kann. Strauß hat auf diese „Pseudopolypen" aufmerksam gemacht und darauf hingewiesen, daß an irgend einer Stelle dieser hernienartigen Vorwölbung eine Öffnung zu sehen ist, die den Flexureingang selbst darstellt.

4. Die Flexur.

Die Flexur stellt einen schmalen, mit Runzeln ausgekleideten Zylinder dar. Ihre Schleimhaut ist rosa bzw. graurot, feucht glänzend. Gefäßzeichnungen sind in ihr kaum angedeutet. An einer Stelle, die kaum etwa 5 cm hinter dem Flexureingang liegt, findet sich in der Regel ein stark pulsierendes, arterielles Gefäß, das in das Lumen der

Flexur vorspringt. Nach Schreiber soll die Pulsation von der Aorta herrühren. Schilling und Strauß sprechen das Gefäß als die Arteria iliaca an. Nach Schreiber findet man am Ende der Flexur zuweilen eine Plica labialis, die der Stelle entspricht, an der Kolonschenkel und Rectalschenkel der Flexur zusammentreffen. Ich habe in einem Falle in der Flexur selbst, 16 cm von der Analöffnung entfernt, unmittelbar hinter der stark pulsierenden Arterie eine Falte beobachtet, wie man sie sonst nur in der Ampulle findet.

B. Die pathologischen Verhältnisse.

1. Die Pars sphincterica.

Am häufigsten finden sich in der Pars sphincterica Entzündungsprozesse. Subjektiv können sich diese äußern durch Schmerzen, Tenesmen, besonders nach der Stuhlentleerung, und sie sind es, die häufiger als andere, besonders nervöse Momente, Veranlassung geben zum Proktospasmus. Die Proctitis sphincterica, die Strauß als ein besonderes Krankheitsbild beschrieben hat, ist es auch, die bei der Einführung des Rectoskops Veranlassung zu größeren Schmerzen geben kann, und Strauß betont, daß Schwierigkeiten bei der Einführung des Instruments im Sinne erheblicher Schmerzempfindung oder eines mehr oder weniger ausgeprägten Proktospasmus nicht selten ein wichtiges Verdachtsmoment dafür sind, daß anatomische Veränderungen (Entzündungen, Erosionen, Fissuren usw.) in der Pars sphincterica vorhanden sind. Strauß teilt die Proctitis sphinctherica in drei Formen ein, eine proktalgische, eine hämorrhagische und eine gemischte Form. Die Schleimhaut bei der Proctitis sphincterica ist hyperämisch und geschwollen. Man kann auf ihr erweiterte Gefäßchen beobachten. Sie zeigt zuweilen hervorragende Follikel oder Papillen. Man beobachtet nicht allzu selten kleine Polypen. Manchmal ist die Schleimhaut auch mit Schleim bedeckt, und zwar meistens in Form von Schleimflöckchen oder Schleimfäserchen. In den Fällen von hämorrhagischer Proctitis sphincterica kann der Sphincterenkanal und der angrenzende Teil der Ampulle flüssiges Blut aufweisen. Ätiologisch kommen für die Proctitis sphincterica einmal Prozesse in Betracht, die sich in höheren Darmabschnitten abspielen, so z. B. können ulcerative Prozesse der verschiedensten Art (Carcinome) durch ihr Sekret eine Proktitis bedingen. Sie kann auch als Teilerscheinung der Dysenterie und der rectalen Gonorrhöe (Strauß) auftreten. Strauß weist ferner darauf hin, daß die Proktitis als koprogene Form, das heißt als die Folge andauernder traumatischer Einwirkung sehr harter Skibala relativ häufig beobachtet werden kann. Ein weiteres häufiges und wichtiges Moment für die Entstehung der Proctitis sphincthérica bilden die Hämorrhoiden.

Hämorrhoiden der Pars sphincterica können je nach ihrer Größe mehr oder weniger weit hervortreten. Sie schimmern unter der normalen Schleimhaut häufig bläulich hindurch. Bei krankhafter Veränderung der Schleimhaut kann diese eine Beschaffenheit zeigen, wie

sie oben für die Proctitis sphincterica geschildert worden ist. Es kann also auch zu hämorrhagischen Formen kommen, bei denen die Blutung nicht aus den Hämorrhoidalknoten erfolgt (Strauß). Mitunter findet man die Schleimhaut auch erodiert und mit Schleim bedeckt, in anderen Fällen ist die Schleimhaut verdickt und dann mehr oder weniger undurchsichtig grau.

Zu unterscheiden von den Hämorrhoiden sind Gebilde, die sich nach Schreiber durch ihre Derbheit auszeichnen, so daß „der über sie hinweggleitende Tubusrand ein vernehmliches, knirschendes Geräusch zustande bringt". Schreiber nennt diese Gebilde Excrescentiae haemorrhoidales perineales. Strauß sieht in ihnen in Übereinstimmung mit Gant Reizungsprodukte und nennt sie graue „Reizpyramiden". Ihr Vorkommen ist nicht allzu selten und man kann sie nach Schreiber und Strauß, denen ich mich auf Grund eigener Beobachtungen anschließe, auch bei Leuten beobachten, die keine Hämorrhoidalknoten aufweisen.

Im Sphincterenkanal kann man dann noch Erosionen und Fissuren beobachten, bei deren Anwesenheit eine besonders große Schmerzhaftigkeit gefunden wird. Auch Ulcerationen, die auf Lues, Gonorrhöe und Tuberkulose beruhen, können im Sphincterenkanal gefunden werden. Mitunter mündet auch eine Rectalfistel in den Sphincterenkanal. Stenosen im Sphincterenkanal sind selten. Perret fand an 51 an der Leiche festgestellten Mastdarmstenosen nur viermal eine Stenose der Pars sphincterica. Die Stenosen können, wie Roser, Strauß u. a. angeben, unklaren Ursprungs sein und lassen dann die Möglichkeit zu, daß sie angeboren sind, oder sie sind zurückzuführen auf Tuberkulose, Syphilis und vorangegangene operative Eingriffe. In einer Reihe von Fällen werden Stenosen durch ein Carcinom im Sphincterenkanal bedingt. Nach der Statistik von Gant kommt das Carcinom des Sphincterenkanals in 10 Proz. aller Fälle von Krebsbildung der unteren Darmabschnitte zur Beobachtung.

2. Die Ampulle.

In der Ampulle beobachtet man entzündliche Prozesse. Diese können akut oder chronisch sein. Akute Prozesse finden sich relativ häufig bei der weiblichen Gonorrhöe (Julien, Baer, Eckholdt). Bei der Proctitis ampullaris ist die Schleimhaut mehr oder weniger stark geschwollen. Man findet bei ihr zuweilen Follikelschwellungen von wechselnder Stärke, so daß die Schleimhaut ein granuliertes Aussehen hat (Rosenheim, Proctitis ampullaris, follicularis oder granulosa). Die Schleimhaut kann eine Faltenbildung zeigen, die eine Folge der Schleimhautschwellung ist. Ich habe einen derartigen, sehr ausgesprochenen Fall bei einem Patienten, der an Prolaps der Mastdarmschleimhaut leidet, zurzeit in Beobachtung. Die Schleimhaut kann feucht glänzen, sie kann aber auch einen trockenen Glanz aufweisen (Strauß, Proctitis ampullaris sicca). In der Regel ist die Schleimhaut in den Fällen von Proctitis ampullaris mehr oder weniger stark

mit Schleim bedeckt. Ein Fehlen des Schleims kann durch die der Untersuchung vorausgegangene Darmspülung bedingt sein (Strauß). Die Proctitis ampullaris kann häufig einen hämorrhagischen Charakter haben. Man findet dann Blutflecken, teils mehr vereinzelt in flächenhafter Ausdehnung, teils eine größere Anzahl kleiner Blutflecke. Von den etwaigen, durch das Rectoskop bedingten Schleimhautverletzungen, die auch bei großer Vorsicht der Einführung des Instruments zustande kommen können, sind die Blutflecken der Proctitis ampullaris haemorrhagica, abgesehen von der allgemeinen Beschaffenheit der Schleimhaut, dadurch zu unterscheiden, daß die instrumentellen Blutungen in der Regel vereinzelt sind. Die Blutung bei der Proctitis ampullaris kann gelegentlich so weit gehen, daß sie Ursache schwerster Anämie wird (Fall von Strauß). In schweren Fällen von Proctitis ampullaris kann man auch Ulcerationen finden, die Eiter abscheiden. Sind diese Ulcerationen tuberkulöser Natur, so kann man auch Tuberkelknötchen finden (Strauß).

Nicht allzu selten findet man in der Ampulle polypöse Neubildungen. Die Polypen sitzen der Schleimhaut entweder breitbasig auf oder sie hängen an einem Stil pendelförmig in das Lumen hinein. Mitunter zeigt dieser Stil eine bandartige Abflachung, und dieses Band kann, wie in einem Falle von Strauß, durchlocht sein. Die Polypen kommen entweder vereinzelt als Solitärpolypen oder auch in größerer Anzahl vor (v. Fedoroff, Schreiber, Rosenheim, Strauß, Schilling, Helber, Meller). Nach Beobachtungen von Strauß, Barthelémy und v. Langenbeck kann eine familiäre Disposition für das Auftreten von Polypen in Frage kommen. Zuweilen kann die Oberfläche der Polypen erodiert sein und sie können dann nach Strauß, besonders wenn sie mit blutigem Schleim bedeckt sind, eine Ähnlichkeit mit einer faulenden Erdbeere aufweisen. Eine gewisse Ähnlichkeit mit Polypen besitzt zuweilen eine schlaffe Schleimhaut der Ampulle, wenn sie sich hernienartig in den Tubus namentlich bei einer tiefen Exspiration des Patienten hineinpreßt (Pseudopolypen nach Strauß).

Stenosen der Ampulle finden sich häufiger bei Frauen als bei Männern (Carré, Juliusburger, Quénu und Hartmann, Petrikat), Sie können durch verschiedene Ursachen bedingt sein, und zwar kommen ätiologisch in Frage Narben, wie sie nach Syphilis, Dysenterie und auch als Folge von Tuberkulose entstehen, ferner das Carcinom. In den Lehrbüchern findet sich als häufigeres ätiologisches Moment auch die Gonorrhöe angegeben. Sicher nachgewiesene Fälle, wo dieses ätiologische Moment in Frage kommt, habe ich in der Literatur nach Einführung der Wassermannschen Reaktion in die ärztliche Diagnostik nicht finden können. Auch in einer neueren Statistik von Dorsemagen waren unter 13 Fällen von Stenose 9 Fälle sicher syphilitischer Natur, in einem Falle bestand eine tuberkulöse Stenose und in 3 Fällen war die Ätiologie nicht ganz klar, die Wassermannsche Reaktion negativ. In diesen 3 Fällen handelte es sich „um ganz scharfrandige Strikturen, die wie eine Darmseite entweder zirkulär sich im Rectum ausspannte

oder nur halbmondförmig die Hälfte desselben einnahm; die Mastdarmschleimhaut war sonst völlig intakt". Dorsemagen drückt sich m. E. mit Recht vorsichtig aus, wenn er sagt, daß er diese drei Mastdarmstrikturen ätiologisch der Gonorrhöe zusprechen „möchte". Strauß hält die Frage, ob Lues oder Gonorrhöe anzuschuldigen ist, für schwer zu entscheiden. Ich selbst habe an dem großen Professor Straußschen Krankenmaterial niemals eine einwandfrei, auf Gonorrhöe zurückzuführende Mastdarmstriktur zu beobachten Gelegenheit gehabt. Dagegen ist mir unter anderen Fällen von syphilitischer Striktur auch ein Fall erinnerlich, wo bei einem Patienten während der antisyphilitischen Behandlung sich eine Mastdarmstriktur entwickelte. Ein vereinzelt dastehender Fall von Striktur ist mir vor kurzem begegnet. Es handelte sich um eine junge Frau, bei der sich im Anschluß an eine wegen einer Genitalerkrankung vorgenommene Laparotomie Beschwerden einstellten, die auf eine Mastdarmstriktur schließen ließen. Die Digitaluntersuchung ergab ein negatives Resultat. Mit dem Rectoskop kam man in einer Entfernung von etwa 10 cm von der Analöffnung auf einen Widerstand, dessen Natur wegen der dort vorhandenen Fäkalmassen nicht ohne weiteres zu erkennen war. Nach reichlichen Spülungen und Anwendung von Abführmitteln ließ sich an dieser Stelle das Vorhandensein eines gewebeförmigen Fremdkörpers feststellen, der sich rectoskopisch mit der Straußschen Polypenzange fassen und entfernen ließ. Ich zog so aus dem Mastdarm einen Gazestreifen von etwa 1 m Länge und ca. 4 cm Breite.

Was den Sitz der Stenosen anbetrifft, so hat Perret gefunden, daß sie am häufigsten in der Nähe des Ampullenhalses zu beobachten sind. Nach Strauß sitzen sie meistens 5—6 cm oberhalb des Anus.

Die Carcinome der Ampulle stellen in der Regel harte Tumoren dar, deren Oberfläche zerklüftet und ulceriert ist. Sie sitzen entweder nur an einem Teil der Ampullenwand oder sie umgeben sie ringförmig. Mitunter findet man auch einen krebsig entarteten Polypen. In seltenen Fällen kann der Sitz des Carcinoms für die Besichtigung so ungünstig sein, daß der Tubus an der Geschwulst vorbeigeht.

3. Flexureingang.

Mehr physiologischer Natur sind Contractionszustände am Flexureingang, die dem Eingang des Instruments in die Flexur selbst hinderlich sind. Dahin gehören spastische Stenosen, wie sie bei sehr erregbaren Personen sich ausbilden können. Aber auch wenn in der Nähe des Flexureingangs entzündliche Prozesse vorhanden sind, kann es nach Schreiber und Strauß zu vorübergehenden oder dauernden spastischen Contractionen am Flexureingang kommen. In einer Reihe derartiger Fälle gelang es mir nur, durch Lufteinblasung den Flexureingang zu öffnen. In anderen Fällen kann man durch Gegendrücken eines eingeölten Wattetupfers, wie es Schreiber tut, nach einiger Zeit eine Öffnung erreichen. Auch ein leichtes Gegendrücken des Instrumentes

selbst kann mitunter zu diesem Ziele führen. Relativ oft aber löst sich der Verschluß nach einigem Warten von selbst. Singer gibt an, daß er einen solchen Contractionszustand besonders häufig bei Fällen von spastischer Obstipation gefunden hat. Strauß hat sich von der konstanten Gültigkeit dieses Befundes nicht überzeugen können. Eigene Untersuchungen haben mir gezeigt, daß auch in Fällen von hochgradiger Obstipation, ausgesprochen spastischen Charakters, dieser Befund nicht häufig zu erheben war. So war in einem Falle, in dem Stuhlgang erst nach 5 Tagen erfolgte und die Faeces zum Teil aus einzelnen Kugeln bestanden, der Flexureingang offen und die Sigmoskopie ohne weiteres durchzuführen. Mitunter können auch Narbenzüge den Flexureingang verziehen. Nach Ewald sind diese Befunde relativ selten. Man wird bei diesem Befunde die Sigmoskopie ohne Gefahr für den Patienten nicht durchführen können. An dieser Stelle ist auch ein Hinweis auf die obenerwähnten Pseudopolypen (Strauß) angezeigt. Es kommen aber auch am Flexureingang echte Polypen zur Beobachtung (Rosenheim). Man beobachtet am Flexureingang fernerhin Entzündungen, Ulcerationen usw., die dasselbe Aussehen bieten, wie es bei den gleichen Erkrankungen in der Ampulle beschrieben worden ist. Carcinome des Flexureinganges sind sigmoskopisch nicht immer deutlich sichtbar (Schreiber, Strauß, Lanz). Mitunter findet man in diesen Fällen das umliegende Gewebe geschwollen und von einer harten Konsistenz. Lanz hat 4 Fälle beobachtet, bei denen das Carcinom erst dann Erscheinungen machte, als es sich invaginiert hatte. Die sigmoskopisch sichtbaren Carcinome sind in der Regel harte, zerklüftete Tumoren, die leicht bluten.

4. Die Flexur.

Entzündliche Prozesse kommen vor als Sigmoiditis simplex, granulosa, haemorrhagica, gravis bzw. ulcerosa. Die Schleimhaut ist in den leichten Fällen von Sigmoiditis intensiv gerötet und geschwollen und häufig mit Schleim bedeckt, der unter Umständen in Membranen vorhanden sein kann (Sigmoiditis membranacea). Bei Beteiligung der Lymphfollikel ist die Schleimhaut granuliert. Bei den hämorrhagischen Formen zeigen sich außerdem Erosionen, mitunter findet sich flüssiges Blut, häufig auch blutiger Schleim. In diesen Fällen von hämorrhagischer Sigmoiditis pflegt die Schleimhaut leicht vulnerabel zu sein. In den Fällen von ulceröser Sigmoiditis kann die Schleimhaut mit Eiter und Blut bedeckt sein, und in schweren Fällen kann von einer normalen Schleimhaut kaum etwas zu sehen sein. Die Literatur der verschiedenen Form der Sigmoiditis ist groß. Es bestehen Angaben von v. Fedoroff, Schreiber, Rosenheim, Strauß, Mayor, Galliard, Bittorf, Zweig, Albrecht, Lanz u. a. Schreiber und Strauß weisen auf das Vorkommen von Hämorrhoiden in der Flexur hin. Schreiber hat auch einen Fall von Angiom in der Flexur beobachtet. Polypen der Flexur sind Geschwülste, die ähnlich wie in der Ampulle entweder der Schleimhaut flach aufsitzen oder gestielt

in das Darmlumen hineinhängen. Ihre Form ist mannigfach: Kirschen-, Pflaumen- Birnenform. Sie können nach Rosenheim faustgroß werden. Man findet sie vereinzelt, aber auch in größeren Mengen. Mitunter ist ihre Schleimhaut geschwollen, gerötet und erodiert. Ihrer Struktur nach kann es sich um gutartige Tumoren (Adenome, Lipome, Fibrome, Myome) oder um bösartige Neubildungen handeln. Es kann auch nach Strauß neben einem gleichzeitig bestehendem Carcinom ein gutartiger Polyp vorkommen. Sicheren Aufschluß über den Charakter der Polypen gibt nur die mikroskopische Untersuchung eines excidierten Polypenstückchens. Zur Herausnahme (Probeexcision) sind von Sultan und von Strauß besondere Instrumente angegeben worden. Strauß verwendet eine Excisionszange, die er nach Art der Gottsteinschen Fremdkörperzange konstruiert hat. Diese Excisionszange hat auswechselbare Klappenträger von verschiedener Länge. Die Probeexcision muß derartig ausgeführt werden, daß tatsächlich Geschwulstpartikelchen zur Untersuchung erhalten werden, die eine Sicherstellung der Diagnose gestatten. Es wird je nach der Besonderheit des Befundes entweder aus der Mitte der erkrankten Partie oder aber vom Rande derselben das Untersuchungsmaterial entnommen werden müssen. Wenn man auch zugeben muß, daß man bei derartigen Probeexcisionen eventuell eine Verletzung des Darmes an unrechter Stelle und eventuell eine Perforation des Darmes hervorrufen können wird, so sind das Vorkommnisse, die man mit der genügenden Vorsicht vermeiden kann, und man wird in Rücksicht auf die Möglichkeit, an dem so excidierten Material mit Sicherheit eine Diagnose stellen zu können, auf diese Methode daher nicht zu verzichten brauchen.

Stenosen der Flexur können bedingt sein durch Spasmen, Narben und Neubildungen. Spasmen können ohne jede erkennbare Ursache vorhanden sein und sind öfter nur als der Ausdruck einer funktionellen Neurose aufzufassen (Strauß, Muszkat). Meistens treten sie aber reflektorisch infolge von Tumoren und Ulcerationen auf. (Strauß, Rosenheim). Narbenstenosen beobachtet man als Folgen ulcerierender Prozesse (Lues, Dysenterie, Tuberkulose [selten]). (Schnitzler, Lindner, Rotter, Simons, Albrecht, Strauß, Amann.) Auch Divertikel können zu Stenosen Veranlassung geben (v. Hansemann, Sudzuki). Tumoren, die stenosierenden Einfluß haben, können Gummata, Polypen, Angiome, Sarkome und Carcinome sein. Die Carcinome der Flexura sind zerklüftete, knollige, nach Schreiber kleinknollige, häufig mit Blut und Schleim bedeckte Tumoren. Mitunter haben die Carcinome der Flexur einen infiltrierenden Charakter (Strauß, Rosenheim). Die Darmschleimhaut hat danach ein gerötetes Aussehen, ist stark geschwollen und kann als hufeisenförmige Prominenz (Strauß) in den Tubus hineinragen. Die sichere Diagnose des anatomischen Charakters der Tumoren ist nur an excidierten Stückchen mikroskopisch zu stellen.

Diese kurzen Ausführungen zeigen, daß durch die bessere Ausbildung der Untersuchungsmethodik eine ganze Reihe von Fortschritten

für die Diagnose der unteren Darmabschnitte gegeben sind. Insbesondere ist die Carcinomdiagnostik für diejenigen Abschnitte gefördert worden, die einer anderen Untersuchungsmethodik nicht zugänglich sind, also insbesondere die Diagnose der in der Flexur befindlichen Carcinome. Aber auch andere Erkrankungen, deren Sitz in der Flexur ist, wie Entzündungsprozesse, sind erst durch die Einführung der Sigmoskopie unserer Kenntnis zugeführt worden. Damit ist aber auch der Therapie, und zwar sowohl der medikamentösen Therapie, als auch insbesondere der chirurgischen ein neues Gebiet eröffnet. Auf dieses Kapitel soll aber an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden.

IX. Das Ekzem mit besonderer Berücksichtigung des Kindesalters.

Von

E. Feer-Zürich.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

Im Text findet sich ein Hinweis auf die betreffende Nummer des Literaturverzeichnisses gewöhnlich nur dann, wenn von einem Autor mehr wie eine Arbeit aufgeführt ist und die zitierte Arbeit sich nicht ohne weiteres aus dem Verzeichnis ergibt.

1. Aschenheim, Über Zuckerausscheidung im Kindesalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1909.
2. Ashby and Wright, The diseases of children. 1896.
3. Bartel, Über die hypoplastische Konstitution und ihre Bedeutung. Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 22.
4. — Beitrag zur pathologischen Histologie des lymphatischen Systems. Naturforscherversammlung Salzburg 1909.
5. Bender, Bockhart und Gerlach, Experimentelle Untersuchungen über die Ätiologie des Ekzems. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1901. Nr. 4.
6. Bendix, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1910.
7. Bernheim, Beitrag zur Kenntnis der Ekzemtodesfälle. Jahrb. f. Kinderheilk. **62.** S. 769.
8. — Über Invasion von Hautkokken bei Ekzem. Zentralbl. f. Bakteriol. **15.** 1894. Nr. 5/6.
9. Bergmann, Das Problem der Herabsetzung des Umsatzes bei der Fettsucht. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 14.
10. Besnier, E., Eczéma, Eczématisation, Eczémas. La pratique dermatol. par Besnier. Brocq. Jacquet. Tome II. Paris 1901.

11. **Bettmann**, Über innerliche Behandlung von Hautkrankheiten mit Kalksalzen. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 25.
12. **Bieling**, Über die Perspiration bei universellem Ekzem. Diss. Kiel 1894.
13. **Blaschko**, Über Strofulus infantum. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 11.
14. — Eine neue Auffassung der Hautkrankheiten? Kritik zu dem gleichnamigen Aufsatz von Brocq. Arch. f. Dermatol. **71.** 1904. S. 449.
15. **Bloch**, Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Stoffwechsel. Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. **2.** 1908.
16. — Diathesen in der Dermatologie. Ref. aus d. Verhandl. d. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.
17. **Blochmann**, Ist die Schutzimpfung mit allen notwendigen Kautelen umgeben? Tübingen 1904, Friedr. Pietzker.
18. **Bluhm**, Zur Ätiologie der Nephritis. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **47.** 1891.
19. **Böhm**, Über die sogenannte Landkartenzunge im Kindesalter. Volkmanns klin. Vorträge. 1899. Nr. 249.
20. **Bohn**, Hautkrankheiten. Handb. d. Kinderkrankh. von Gerhardt. Nachtrag.
21. **Boivin**, Etiologie et traitement de l'Eczéma du nourrisson. Thèse de Paris. 1903.
22. **Brandweiner**, Die Hautkrankheiten des Kindesalters. Wien 1910.
23. **Brelet**, La mort subite dans l'eczéma chez les jeunes enfants. Rev. mens. des malad. de l'enf. 1907.
24. **Brocq, L.**, La question des eczémas. Ann. de dermatol. et de syphilographie. **1.** 1900. S. 1, 140, 257.
25. — Contribution à l'étude de la pathologie des dermatoses; les fluxions et les alternances morbides. Ebenda. **10.** 1909. S. 145, 225.
26. — Conception générale des dermatoses. Ebenda. 1904. S. 193, 289.
27. — Traité de dermatologie pratique. **2.** Paris 1907.
28. **Bruck**, Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria. Arch. f. Dermatol. d. Syphilis. **96,** 2. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 45.
29. — Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Arzneiexantheme. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
30. — und **Hidaka**, Biologische Untersuchungen über die Rolle der Staphylokokken bei Ekzemen. Arch. f. Dermatol. **100.** 1910. S. 165.
31. — A. W., Mineralstoffwechsel und Säuglingsekzem. Monatsschr. f. Kinderheilk. **8.** 1910.
32. de **Bruin**, Zufällige Infektion eines ekzematösen Säuglings mit Vaccine (Eczema vaccinatum). Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **70.** S. 226.
33. **Bruhs**, Mehrere Fälle von akuter Nephritis bei Ekzem. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 28.
34. **Budin**, Manuel pratique d'Allaitement. Paris 1905.
35. **Bulkley**, Über die Beziehungen von Hautkrankheiten zu inneren Störungen. Deutsch von Ullmann. Wien 1907.
36. **Carow**, Beitrag zur Kenntnis der Lingua geographica. Jahrb. f. Kinderheilk. **52.** 1900.
37. **Caspary**, Zur Lehre von den Metastasen. Vierteljahrsschr. f. Dermatol. u. Syphilis. IV. Jahrg. 1877. S. 453.
38. **Combe**. Die intestinale Autointoxikation und ihre Behandlung. Deutsche Ausgabe von Wegele. Stuttgart 1909.
39. **Comby**, L'Arthritisme chez les enfants. Arch. de méd. des enf. 1902. S. 1.
40. — Traité des maladies de l'Enfance. Paris 1902. IVe édition.
41. — Eczéma. Traité Grancher-Comby. **4.** 1905.
42. — Arthritisme. Ebenda. **1.** 1904.
43. — L'Asthme chez les enfants. Arch. de méd. des enf. 1911. Nr. 10.
44. **Czerny**, Kräftige Kost. Jahrb. f. Kinderheilk. **51.** 1900.
45. — Die exsudative Diathese. Ebenda. **61.** 1905.

46. Czerny, Zur Kenntnis der exsudativen Diathese. Monatsschr. f. Kinderheilk. **4.** April 1905.
47. — Ebenda. **6.** April 1907.
48. — Ebenda. **7.** April 1908.
49. — Exsudative Diathese, Skrofulose, Tuberkulose. Jahrb. f. Kinderheilk. **70.** 1909.
50. v. Düring, Zur Lehre vom Ekzem. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 36.
51. Dupeyrac, Les métastases de l'Eczéma. Thèse de Paris. 1903.
52. Eason, Die Behandlung des Ekzems der Säuglinge und kleinen Kinder mit Thyreoidin. Scotch med. and surg. journ. Mai 1908. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1758.
53. Escherich, Bemerkungen über den Status lymphaticus der Kinder. Berliner klin. Wochenschr. 1896. Nr. 29.
54. — Was nennen wir Skrofulose? Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 7.
55. — Über den heutigen Stand der Skrofulosefrage. Päd. Sektion d. internat. Ärztekongr. in Budapest. Sept. 1909.
56. Feer, Über plötzliche Todesfälle im Kindesalter, insbesondere über den Ekzemtod. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1904. Nr. 1/2.
57. — Zur Klinik und Therapie des konstitutionellen Säuglingsekzems. Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 3.
58. — Über den Wert der cutanen und conjunctivalen Tuberkulinprobe beim Kinde und über das Wesen der Skrofulose. Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose. 1910.
59. Finkelstein. Med. Klinik 1907. Nr. 37.
60. — Lehrbuch der Säuglingskrankheiten. Zur diätet. Behandlung des konstitutionellen Säuglingsekzems. Berlin 1905/11.
61. Firleiewitsch, Über die Beziehungen zwischen Bau und Funktion der Lymphdrüsen. Physiol. Institut d. Universität Bern. Diss. Bern 1905.
62. Frédéric, Zur Ekzemfrage. Münchner med. Wochenschr. 1901. S. 1484.
63. Fox, Colcott, Über Urticaria im Säuglings- und Kindesalter. Monatshefte f. prakt. Dermatol. **10** u. **11.** Ref. bei Gebert Nr. 70.
64. Fränkel, B., Skrofulose. Handb. d. Kinderkrankh. von Gerhardt. **3.** 1878.
65. Freund, Zur Kenntnis des Stoffwechsels beim Säuglingsekzem. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Königsberg 1910.
66. Galewsky, Hautkrankheiten. Handb. d. Kinderheilk. von Pfaundler-Schloßmann, 2. Aufl. **4.** 1910.
67. — Therapie des Säuglingsekzems. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Königsberg 1910.
68. Ganghofner, Plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Ebenda. 1902.
69. Gaucher, Leçons sur les maladies de la pean. Paris 1895. **1.** Ref. Brocq. Nr. 25.
70. Gebert, E., Über Strophulus infantum. Arch. f. Kinderheilk. **18.** 1891. S. 185.
71. Géronne, Über schwere Vaccineerkrankungen und ihre Prophylaxe. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 4.
72. Goeppert, Über Harnsäureausscheidung. Jahrb. f. Kinderheilk. **51.** 19.
73. Goldi, Der Kochsalz- und Wasserstoffwechsel beim Lymphatismus. Morgagni. Sept. u. Okt. 1908. Nr. 9 u. 10. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. 1909. S. 41.
74. Grancher et Comby, Traité des maladies de l'Enfance. IIe édit. 1904.
75. Guinon et Pater, Complications rénales au cours de l'impetigo et de l'eczéma impetigineux. Rev. mens. des malad. de l'enf. 1906. S. 481.
76. Hedinger, Mors thymica bei Neugeborenen. Jahrb. f. Kinderheilk. **67.** 1906.
77. Helmholz, Eosinophile Blutkörperchen und opsonischer Index bei der exsudativen Diathese. Jahrb. f. Kinderheilk. **69.** 1909.
78. Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 4. Aufl. 1889.
79. Hering, Die Diathesen und Dyskrasien im Lichte unserer wissenschaftlichen Erkenntnis. Münchener med. Wochenschr. 1911. S. 721.

80. Heubel, Zur Ätiologie des Ekzems. Münchener med. Wochenschr. 1902. Nr. 31.
81. Heubner, Ein plötzlicher Todesfall nach Abheilung von Ekzem. Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 373.
82. — Lehrbuch der Kinderheilkunde. 3. Aufl. **2.** 1911.
83. — Hufelands Anschauungen über die Skrofulose nebst Randglossen. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 5.
84. Henke, Handbuch der Kinderkrankheiten. 1909.
85. Hirschfeld, H., Über das Verhalten der weißen Blutkörperchen bei der kindlichen Tuberkulose. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** 1911. Nr. 1.
86. — u. L., Über vasokonstringierende Substanzen im Serum bei Rachitis, Tetanie und exsudativer Diathese. Münchener med. Wochenschr. 1911. S. 1660.
87. His, Geschichtliches und Diathesen in der inneren Medizin. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.
88. Hulot, Infection d'origine cutanée chez les enfants. Thèse de Paris. 1895.
89. Hutinel, Les maladies des enfants. 1909. Paris, Asselin et Houzeau.
90. — et Tissier, Arthritisme. Hutinel, Les maladies des enfants. **2.** 1909.
91. — et Rivet, Septicémies graves au cours des affections cutanées des jeunes enfants. Arch. de méd. des enf. **12.** 1909.
92. Jadassohn, Hautkrankheiten bei Stoffwechselanomalien. Internat. Dermatol.-Kongr. Berlin 1904.
93. — Die Tuberkulose der Haut. Handb. d. Hautkrankh. von Mraček, **4.** 1906.
94. Jarisch, A., Die Hautkrankheiten. Nothnagel, Spez. Path. u. Therap. **24,** 1. Wien 1900.
95. Jörg, Handbuch der Kinderkrankheiten. 1826.
96. Igersheimer, Über die Beziehungen von Skrofulose, Lymphatismus, exsudativer Diathese zu den phlyctänulären Erkrankungen des Auges. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. N. F. **10.** 1910.
97. Joseph, Über Urticaria, Strofulus infantum und Prurigo. Arch. f. Kinderheilk. **38.** 1904.
98. Internationaler Dermatologen-Kongreß Berlin 1904. Verhandlungen u. Berichte. Berlin 1905. — 99. Referate über Hautaffektionen bei Stoffwechselanomalien von v. Noorden, Bulkley, Crocker, Jadassohn.
100. Kaposi, Pathologie und Therapie der Hautkrankheiten. 3. Aufl. 1887.
101. Kassowitz, Praktische Kinderheilkunde in 36 Vorlesungen. Berlin 1910.
102. Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 4. Aufl. Berlin 1907.
103. Kaumheimer, Über akute Nephritis bei Kindern nach impetiginösen Hauterkrankungen. Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** Originalien 1911.
104. Klingmüller, Die ekzematösen Erkrankungen. Deutsche Klin. **10.** 1905.
105. Kolisko, Über plötzlichen Tod aus natürlichen Ursachen. Handb. d. ärztl. Sachverständigentätigkeit. **2.** 1906.
106. Koplik, The diseases of Infancy and Childhood. London 1903.
107. Kramstyk, Zur diätetischen Behandlung des Säuglingsekzems (polnisch). Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **71.** S. 239.
108. Krautig, Über plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. **35.** 1903.
109. Kreibich, Die Angioneurosen und die hämatogenen Hautentzündungen. Arch. f. Dermatol u. Syphilis. **95.** 1909. S. 405.
110. — Die angioneurotischen Entzündungen, Wien 1905, zit. bei Riecke.
111. Kromayer, Krankheitsursachen. Kritische Bemerkungen über den parasitären Ursprung des Hautekzems. Arch. f. Dermat. u. Syphilis. **53.** 1900.
112. Langstein, Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals bei exsudativer Diathese. Jahrb. f. Kinderheilk. **67.** S. 613.
113. — Ekzem und Asthma. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 26.
114. — Zur Kenntnis eosinophiler Darmkrisen im Säuglingsalter. Münchener med. Wochenschr. 1911. S. 623.

115. **Ledermann**, Das Verhalten der Haut bei inneren Krankheiten. Deutsche Klin. **10.** 1909.
116. **Leiner**, Erythrodermia desquamativa, eine eigenartige universelle Dermatose bei Brustkindern. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis. **89.**
117. **Lesage**, Traité des maladies du nourrisson. Paris 1911, Manon et Cie.
118. **Lesser**, Lehrbuch der Hautkrankheiten. 11. Aufl. 1904.
119. **Leullier**, De l'Eczéma arthritique chez l'enfant et spécialement chez le nourrisson. Thèse de Paris. 1901.
120. **Linser**, Über die therapeutische Verwendung von normalem menschlichen Serum. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.
121. **Lublinski**, Ist die Landkartenzunge erblich? Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 50.
122. **Lust**, Über den Wassergehalt des Blutes und das Verhalten bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. **73.** 1911.
123. **Marfan**, Les eczémas du nourrisson, leurs rapports avec les vices de l'alimentation et les troubles digestives. Semaine méd. 1894. S. 138.
124. — Handbuch der Säuglingsernährung. Übersetzt von Fischl. Leipzig 1904.
125. **Martius**, Pathogenese innerer Krankheiten. II. Heft. Leipzig u. Wien 1900.
126. — IV. Heft. Das pathologische Vererbungsproblem. Leipzig u. Wien 1909.
127. **Mendelsson**, Die Behandlung des Säuglingsekzems nach Finkelstein. Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 42.
128 **Méry** und **Terrien**, Die arthritische Diathese im Kindesalter. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2.** 1908.
129. **Meyer, L. F.**, Salzstoffwechsel beim normalen und ekzematösen Säugling. Jahrb. f. Kinderheilk. **67.** S. 611.
130. — und **Langstein**, Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel. Wiesbaden 1910.
131. **Moro**, Lymphatismus und Skrofulose. Münchener Gesellsch. f. Kinderheilk. 15. Jan. 1909. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 18.
132. — Über die Stellung der Erythrodermia desquamativa (Leiner) im Krankheitssystem. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 10.
133. — und **Kolb**, Über das Schicksal von Ekzemkindern. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1910. Heft 8.
134. — Experimentelle und klinische Überempfindlichkeit. Lubarsch u. Ostertag, Ergebn. d. allgem. Path. usw. **14.** 1910.
135. **Moussous**, Erythème fessier et eczéma séborrhoique de l'opothérapie thyreoidienne dans l'eczéma séborrhoique du cuir chevelu. Arch. de méd. des enf. 1908.
136. **Mraček**, Handbuch der Hautkrankheiten. **2.** 1905. Ekzem von P. G. Unna. S. 169—393.
137. **Neißer**, Ekzem. Neißer u. Jadassohn, Krankh. d. Haut. Ebsteins Handb. d. prakt. Med. **3.** 1901.
138. **Netter**, Sels de Calcium dans l'Eczéma. Leur mode d'action. Compt. rend. de Biologie **63.** 1907. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. 1908.
139. **Neurath**, Über die Bedeutung der Kalksalze für den Organismus der Kinder unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. Kinderheilk. **1.** 1910. S. 1.
140. **Neußer**, Zur Diagnose des Status thymico-lymphaticus. Wien und Leipzig 1911.
141. **Niemann**, Über den Purinstoffwechsel des Kindes. Jahrb. f. Kinderheilk. **71.** S. 286.
142. v. **Noorden**, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1907. (Salomon u. v. Noorden, Die Krankheiten d. Haut.)
143. **Paltauf, A.**, Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tode. Wiener klin. Wochenschr. 1889. Nr. 46 und 1890. Nr. 9.

144. **Parhon et Urechie**, Note sur l'emploi du chlorure de calcium dans le traitement de l'Eczéma. Compt. rend. de Biologie. **63.** 1907. Ref. Zentralbl. f. d. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechsels. 1908.
145. — — Die Rolle der Thyreoidea in der Behandlung des Ekzems. Spitalul. 1908. Nr. 7. Ref. Münchener med. Wochenschr. 1908. S. 1800.
146. **Pechkranz**, Albuminurie und akute diffuse Nephritis im Verlauf einiger Hautkrankheiten. Wiener med. Wochenschr. 1899. Nr. 51.
147. **Pfaundler**, Über Wesen und Behandlung der Diathesen im Kindesalter. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1911.
148. — Zur Lehre von den kindlichen Diathesen oder Krankheitsbereitschaften. Jahreskurse f. ärztliche Fortbildung. Juni 1911.
149. **Pfeiffer**, Über Zahnpocken. Jahrb. f. Kinderheilk. **31.** 1890. S. 51.
150. **Pinkus**, Die Pathologie des Ekzems. Ergebn. d. allgem. Path. u. path. Anat. Lubarsch-Ostertag. X. Jahrg. Ergänzungsbd. 1907. (Literatur 153 Nummern.)
151. **Planta**, Die exsudative Diathese und das hochalpine Gebirgsklima. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1911. Nr. 13.
152. **Pott**, Über Thymushyperplasie und die dadurch bedingte Lebensgefahr. Jahrb. f. Kinderheilk. **34.** 1892.
153. **Rapin**, Des angioneuroses familiales. Rev. méd. de la Suisse romande. 1907.
154. **Reber**, Über sogenannte Zahnpocken. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1909. Nr. 15.
155. **Rehn**, Diffuses Ekzem, Herztod. Jahrb. f. Kinderheilk. **63.** S. 496.
156. **Rey**, Über das Säuglingsekzem, seine ätiologische Beziehung zum Intestinaltractus. Jahrb. f. Kinderheilk. **56.** 1902.
157. **Richardière et Sicard**, Arthritisme. Maladies de la nutrition. Nouv. traité de méd. et de thérap. Brouardel et Gibert. **12.** Paris 1909.
158. **Richter**, Plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1902.
159. **Riecke**, Ekzem. 1900/01—1909/10. Literatur 1297 Nummern. Prakt. Ergebn. a. d. Geb. d. Haut- u. Geschlechtskrankh., herausgeg. von A. Jesionek. I. Jahrg. Wiesbaden 1910.
160. **Rille**, Über die Behandlung des Ekzems im Kindesalter. Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1899.
161. **Rogaz**, Eczéma des nourrissons. Arch. de méd. des enf. févr. 1911.
162. **Rona**, Zur Ekzemfrage. Arch. f. Derm. **63.** 1902. S. 39.
163. — Können mechanische Einwirkungen, und unter ihnen in erster Linie das Kratzen, Ekzem verursachen? Ebenda. **63.** 1902.
164. **Rosenhauch**, Über das Verhältnis phlyctänulärer Augenentzündung zur Tuberkulose. Arch. f. Ophthalmologie. **76.** 1910.
165. **Rosenstern**, Exsudative Diathese und Eosinophilie. Jahrb. f. Kinderheilk. **69.** 1909.
166. **Quillier**, L'Eczéma des nourrissons. Thèse de Paris. 1901.
167. **Salge**, Einführung in die moderne Kinderheilkunde. Berlin 1909.
168. **Saurain**, Complications internes de quelques dermatoses chez l'enfant. Thèse de Paris. 1897.
169. **Schlesinger**, Das Körpergewicht hautkranker, besonders ekzematöser Kinder. Jahrb. f. Kinderheilk. **67.** S. 467.
170. **Schütz und Vidéky**, Zur Klärung der Ätiologie der phlyctänulären Augenerkrankungen auf Grund von 102 neueren Beobachtungen. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 1.
171. — — Über die Behandlung der phlyctänulären Augenerkrankungen auf Grundlage ihrer Ätiologie. Ebenda. 1909. Nr. 25.
172. — — Über den Zusammenhang der phlyctänulären Augenerkrankungen mit der Tuberkulose. Ebenda. 1908. Nr. 37.
173. **Schwenter**, Das Ekzem als Infektionskrankheit. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1908. Nr. 3—5.

174. **Siebert**, Über Juckausschläge im Kindesalter. Münchner med. Wochenschr. 1902. Nr. 27.
175. **Spiethoff**, Beitrag zu den bei dem Pruritus, den Erythemen und der Urticaria vorkommenden inneren Störungen, mit besonderer Berücksichtigung des Gastrointestinalkanals. Arch. f. Derm. **90.** 1908.
176. **Stähelin**, Über Verlangsamung des Stoffwechsels. Deutsche med. Wochenschr. 1909. S. 609.
177. **Stäubli**, Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **6.** 1910.
178. **Steinitz**, Über Vegetarismus und exsudative Diathese. Jahrb. f. Kinderheilk. **65.** S. 513.
179. — und **Weigert**, Stoffwechselversuche an Säuglingen mit exsudativer Diathese. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** 1910. S. 108.
180. **Stoeltzner**, Oxypathie. Berlin 1911.
181. v. **Sury**, Über die fraglichen Beziehungen der sog. Mors thymica zu den plötzlichen Todesfällen im Kindesalter. Vierteljahrsschr. f. gerichtl. Med. 3. Jahrg. **36.** 1908.
182. **Török**, Welche Hautveränderungen können durch mechanische Reizung der Haut hervorgerufen werden? Arch. f. Derm. **68.** 1902. S. 27.
183. **Unna**, Über die ätiologische Bedeutung der beim Ekzem gefundenen Kokken Monatsschr. f. prakt. Derm. **31.** 1900.
184. — Ekzem. Handb. von Mraček, s. Nr. 136.
185. **Variot**, Über Säuglingsekzem. La pathologie infantile. **3.** 1910. Ref. Arch. f. Kinderheilk. **45.** S. 457.
186. **Veiel**, Die Staphylokokken des chronischen Ekzems. Münchner med. Wochenschr. 1904. Nr. 1.
187. **Veillon**, Recherches bactér. sur l'eczéma. Ann. de derm. et de syphilographie **1.** 1900.
188. Vereinigung niederrheinisch-westfälischer Kinderärzte. 8. Dez. 1901. Diskussion zum Vortrag **Rey** über Säuglingsekzem.
189. **Weekers**, Nouvelle pathogénie des phlyctènes oculaires. Acad. Roy. Belge. 30. Okt. 1909. Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 1910. S. 154.
190. **Welde**, Ein Fall von Erythrodermia desquamativa. Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** 1910. Nr. 8.
191. **Wilson**, The diseases of the skin. London 1867. 9th edition.
192. **Witzinger**, Münchner med. Gesellsch. f. Kinderheilk. 23. Okt. 1908. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. **69.** S. 333.
193. **Wyss**, Die Komplikationen des Ekzems im Kindesalter. Diss. Zürich 1895.
194. **Zander** und **Keyl**, Thymusdrüse und plötzliche Todesfälle im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **60.** 1904.
195. **Zumbusch**, Die Beziehungen der Hautkrankheiten zu Krankheiten anderer Organe. Prakt. Ergebn. d. Haut- u. Geschlechtskrankh., herausgeg. von A. Jesionek. I. Jahrg. Wiesbaden 1910.
196. **Moro**, Beziehungen des Lymphatismus zur Skrofulose. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 18.
197. **Hamburger**, Allgemeine Pathologie und Diagnostik der Kindertuberkulose. Leipzig und Wien 1910.
198. **Marfan**, Einfluß des Höhenklimas auf das Ekzem der Säuglinge. Ref. Zeitschr. f. Kinderheilk. Referate. **1.** S. 788.

Unter den Hautkrankheiten hat seit alters das Ekzem eine hervorragende Stelle eingenommen. Seine Häufigkeit, seine mannigfachen Erscheinungsformen, seine schwankende Stellung im nosologischen System, die unklaren ätiologischen und pathogenetischen Verhältnisse, die Schwierigkeit der Therapie sind die Ursache, daß es fortgesetzt das Interesse der

Ärzte wachgehalten hat. So wurde es im Jahre 1900 in Paris und 1904 in Berlin zu einem Haupttraktandum des internationalen Dermatologenkongresses, ohne daß dadurch viel mehr Klarheit in die unsicheren Verhältnisse gebracht worden wäre.

Das Studium des Ekzems beim Kinde erscheint in vielen Punkten vorzugsweise geeignet zur Erforschung dieser Krankheit, da viele Faktoren (disponierende, auslösende, therapeutische usw.) beim jungen Organismus deutlicher hervortreten und stärkeren Ausschlag geben als beim Erwachsenen. Die besondere Berücksichtigung des Kindes erscheint mir hier aber auch darum gerechtfertigt, weil die Dermatologen es im allgemeinen wenig in den Kreis ihrer Beobachtung ziehen. So ist auch bei Riecke, der kürzlich ein großes und treffliches Referat über das Ekzem gebracht hat (Literaturverzeichnis über 1297 Nummern), auf das Kind wenig Bezug genommen, und findet sich z. B. die exsudative Diathese von Czerny nicht einmal dem Namen nach aufgeführt.

Definition.

Wenn auch jeder Arzt ziemlich genau weiß, was man im allgemeinen unter Ekzem versteht, so ist es doch bis jetzt nicht gelungen, eine genaue Definition dieses Begriffes zu geben und eine scharfe Grenze gegen verwandte und ähnliche Dermatosen aufzustellen. So decken sich selten die Definitionen von zwei Autoren, und der eine zieht noch Formen herein, welche andere ausscheiden zu müssen glauben.

Geschichtlich findet sich zuerst eine genauere Definition des Wortes Ekzem bei den Engländern Willan (1798—1808) und Batemann (1813), welche die Bläscheneruption und die Exsudation als pathognomonisch hinstellten. Erasmus Wilson faßte sodann den Begriff sehr weit, er rechnete auch die Psoriasis, Impetigo usw. hinzu und gab an, daß es oft an Stelle von Rheumatismus, Gichtanfällen, Bronchitis usw. trete. Tilbury Fox (1873) ließ die Verallgemeinerung von Wilson nicht zu und erklärte das Ekzem als eine katarrhalische Entzündung der Haut, nach Analogie der Katarrhe der Schleimhäute, eine Definition, der sich später viele Autoren angeschlossen haben.

Näheres über die geschichtlichen Verhältnisse findet sich bei Besnier, dessen hervorragende Monographie zum Besten und Umfassendsten gehört, was über das Ekzem je geschrieben wurde. Es würde wenig Wert haben und viel zu weit führen, hier die Definition aller Autoren zu berücksichtigen, von denen die einen anatomische, die andern klinische, wieder andere ätiologisch-pathogenetische Momente in den Vordergrund stellen.

Bezeichnend und wichtig ist es, daß viele Autoren nicht vom Ekzem, sondern von Ekzemen, Ekzemkrankheiten, von ekzematösen Erkrankungen sprechen (Unna, Neißer, Klingmüller u. a.).

Unna[184]) faßt besonders die anatomischen Eigenheiten bei seiner Definition ins Auge, die folgendermaßen lautet: „Chronische, zu diffuser Ausbreitung neigende, juckende und schuppende, parasitäre Oberhaut-

erkrankungen, denen die Fähigkeit innewohnt, auf Reize mit serofibrinöser Exsudation (nässende Form) oder mit Epithelwucherung, übermäßiger Verhornung, abnormem Fettgehalte, oder Kombination letzterer Vorgänge (trockene Form) zu antworten.“ Abgesehen von dem Epitheton „parasitär“, das nicht genügend motiviert ist, kann man diese Definition als gut bezeichnen mit Rücksicht auf die morphologischen Eigenschaften, die jedoch allein keine erschöpfende Definition ergeben können.

Auch Brocq legt großen Wert auf die morphologischen Eigenschaften und hebt die Bläschenbildung als charakteristisch hervor, obschon er andererseits die Pathogenese der Dermatose als bedeutungsvoll erklärt.

Pinkus, der in seinem kritischen Referate eine feste Begriffsbestimmung als nötig erklärt, muß zugestehen, daß eine Definition nur wenig genau möglich ist, da es eine große Zahl von Hautentzündungen gibt, die mit dem Namen Ekzem zu bezeichnen sind. Eine scharfe Umgrenzung aber dieses in seinem klinischen Bilde so wechselvollen, mehr durch den Verlauf, wie durch seine Form charakterisierten Krankheitsbegriffes ist unmöglich. In der Definition des Ekzems ergeben sich zwei hauptsächliche Auffassungen: 1. diejenige, die den Ablauf der Erscheinungen in den Vordergrund der Betrachtung stellt (Hebra und Besnier), die eine fast zyklisch ablaufende Hautveränderung darstellen; 2. diejenige, die das Ekzem als bestimmte Ausschlagsform auffaßt und aus den objektiven Zeichen das Krankheitsbild aufstellt, wo die betreffenden Autoren (Unna und Brocq) zugrunde liegende Elementarefflorescenzen annehmen.

Pinkus kommt zu dem resignierten Schlusse, daß die Grenze des Ekzembegriffes sehr vom subjektiven Gefühle jedes Beobachters abhänge, und wir nicht sagen können, wo das Ekzem anfängt oder aufhört. „Wir wissen nicht, ob die mit dem Namen Ekzem bezeichnete Affektion einen einheitlichen Krankheitsbegriff bedeute. Vielleicht wird später der klinische Begriff des Ekzems untergehen und durch eine Reihe ätiologisch wohldefinierter Krankheitstypen ersetzt werden.“

Auch Riecke erklärte in seinem trefflichen Referate noch im letzten Jahr, „die nosologische Umgrenzung des Krankheitsbegriffes Ekzem erscheint unklarer denn je“.

Befinden wir uns so gegenwärtig noch in der Unmöglichkeit einer genauen und befriedigenden Definition des Ekzems — die Gründe davon werden im Abschnitt über Ätiologie und Pathogenese sich ergeben —, so ist es uns eher möglich, jetzt schon einige besondere Streitfragen zu entscheiden, namentlich diejenigen, ob es ein akutes Ekzem gibt und wie die Stellung zur Dermatitis sich verhält — zwei Fragen, die nahe zusammenhängen.

Das seborrhoische Ekzem Unnas wird von den meisten Dermatologen (Neißer, Brocq u. a.) nicht anerkannt. Man darf es sicher als parasitären Ursprungs bezeichnen und somit von den echten Ekzemformen abtrennen. Wir lassen es demnach hier gänzlich außer Betracht. (Über die Beziehung der Bakterien zum Ekzem siehe unten.)

Es gibt viele Autoren, die ein akutes und ein chronisches Ekzem unterscheiden, wogegen andere behaupten, daß es kein akutes Ekzem gibt, sondern daß es sich dabei um eine Dermatitis oder um akute Schübe von Ekzemen handelt. Dabei muß man zugestehen, daß wir häufig außerstande sind, aus dem augenblicklichen klinischen Bilde zu unterscheiden zwischen dem, was man als akutes Ekzem und dem, was man als akute Dermatitis bezeichnet. Die Abgrenzung geschieht in anderer Weise. Diejenigen Autoren, die im Ekzem den Ausdruck einer chronischen Konstitutionsanomalie erblicken, leugnen die Existenz eines akuten Ekzems und sprechen höchstens von akuten Schüben. Diejenigen Autoren, die im Ekzem noch eine mehr oder weniger selbständige Hautkrankheit erblicken, sind meist geneigt, ein akutes Ekzem anzuerkennen. Tatsächlich muß man zugeben, daß momentan es oft unmöglich ist, einen akuten Schub von Ekzem von einer akuten Dermatitis zu unterscheiden. Gewöhnlich gestattet uns die fortlaufende Betrachtung die Differentialdiagnose. Geht nach Verschwinden der ursprünglichen Momente (Trauma, chemische Irritantien) die Affektion rasch in Heilung über, so hat es sich meist um eine Dermatitis gehandelt. Zögert die Heilung trotz Wegbleiben der auslösenden Irritantien, oder zeigt sie selbst einen fortschreitenden Charakter, so wird es sich um ein Ekzem gehandelt haben.

In diesem Sinne geht auch meine Auffassung dahin, die Existenz eines akuten Ekzems zu leugnen und eine strenge Abgrenzung der Dermatitis zu machen. Immerhin müssen wir uns dabei bewußt sein, daß es im Einzelfalle oft nicht möglich sein wird, eine sichere Entscheidung zu treffen, und daß es, solange wir keine präzise Definition von Ekzem besitzen, es stets Formen geben wird, wo es dem Gefühl des Beobachters überlassen bleibt, ob er von Dermatitis acuta oder von Ekzemschub sprechen will, wobei vorläufig immer die subjektive Auffassung des Ekzembegriffes den Ausschlag geben wird. Ist die Dermatose nachweisbar aus äußerer Schädigung entstanden, so wird man in unklaren Fällen eher Dermatitis annehmen; läßt sich eine äußere Schädigung in keiner Weise eruieren, oder scheint die Stärke der Affektion in keinem Verhältnis zu dem unbedeutenden, von außen einwirkenden Moment, so wird man geneigt sein, ein Ekzem anzunehmen, besonders da, wo die Krankheit einen hartnäckigen Charakter annimmt.

Die Schwierigkeiten, die sich ergeben, um zu einer klaren und umschriebenen Auffassung des Ekzems zu gelangen, zeigen sich vielleicht am besten in den Anschauungen von Brocq und Besnier, die im Gegensatze zu den meisten deutschen Dermatologen, die bis vor kurzem beim Ekzem die morphologischen Verhältnisse und das klinische Bild auf der Haut vorwiegend ins Auge gefaßt haben, die ätiologischen und pathogenetischen Verhältnisse des ganzen Organismus in ihrer Wichtigkeit hervorgehoben haben.

Brocq[26]) gelangt dazu, auf Grund der Ätiologie und Pathogenese zwei Klassen von Hautkrankheiten aufzustellen: 1. Wahre Krankheitsentitäten, die sich auf bestimmte äußere Schädigung zurückführen (Traumen, Parasiten); 2. Krankheiten, die von innen kommen,

das Resultat einer fehlerhaften Beschaffenheit der Gewebe darstellen, von Autointoxikationen ausgehen, mit angeborener Prädisposition usw. Dabei handle es sich nicht um umschriebene Krankheitseinheiten, wie Trichophytie usw., sondern um ein Ensemble von mannigfachen pathogenen Ursachen, die sich verschieden äußern, je nach der Art, wie der betreffende Organismus reagiert. Diese Symptome sind darum größtenteils individuelle krankhafte Reaktionen, welche die zweite große Gruppe der Hautkrankheiten darstellen. So können die verschiedensten Ursachen bei verschiedenen Individuen gleiche Hauteruptionen hervorrufen, und anderseits gleiche Ursachen verschiedene Eruptionen. Je nach dem Alter kann die gleiche Ursache beim nämlichen Individuum verschiedenartige Hautkrankheiten auslösen; so kann z. B. der nervöse Arthritiker in der ersten Kindheit mit einem nässenden Ekzem reagieren, später mit Urticaria, als Jüngling mit Akne, Seborrhoe. So betrachtet Brocq die Dermatosen, wie Urticaria, Erythem, Ekzem, als spezielle Arten der Hautreaktionen, als reine Hautreaktionen ohne Mitwirkung von Bakterien. Diese reinen Hautreaktionen haben keine feste Ätiologie, sie bieten aber eine präzise Symptomatologie, wogegen die Hautkrankheiten, die wahre Krankheitsentitäten darstellen, eine bestimmte Ätiologie, aber oft eine wechselnde Symptomatologie bieten. Daneben gibt Brocq Kombinationen von Hautreaktionen mit echten Krankheitsentitäten, ferner Übergangsformen, „Faits de passage", zu, welche die große Gruppe der Ekzeme eng mit Prurigo und Pruritis einerseits und mit den Seborrhoiden und Psoriasis andererseits verbinden.

Die Einteilung der Hautkrankheiten in wahre Entitäten und in Reaktionen enthält sehr viel Richtiges und ist geeignet, unsere Aufmerksamkeit, die seit der Erschütterung der Krasenlehre in Deutschland allzusehr auf die Erscheinungen der Haut beschränkt war, wieder mehr auf den ganzen Organismus zu lenken. Diese Einteilung besitzt aber auch viele naheliegende Fehler und Unvollkommenheiten, so daß schon gleich bei ihrem Erscheinen Blaschko[14]) und Jadassohn[92]) auf ihre Unhaltbarkeit hingewiesen haben. Jadassohn hob mit Recht hervor, daß auch manche spezifische infektiöse Dermatose in ihrem Zustandekommen sehr wesentlich von der vorhandenen allgemeinen Prädisposition abhängig ist, z. B. die Pityriasis versicolor. Ebenso ist bei den exogenen, toxischen Krankheiten die Idiosynkrasie sehr bedeutungsvoll. Es sei hier auch darauf hingewiesen, daß eine ganze Anzahl echter parasitärer Hautkrankheiten (Favus, Mikrosporie) den Menschen nach der Pubertät fast ganz verschont, so daß wir hier eine Umstimmung des allgemeinen Terrains durch die Tätigkeit der Keimdrüsen annehmen müssen.

Anläßlich der Definition des Begriffes Ekzem dürfen wir den Ausdruck Ekzematisation nicht vergessen zu erwähnen, den Besnier 1892 vorgeschlagen hat an Stelle von Ekzem (der Hautveränderung, die wir Ekzem heißen) anzunehmen, wie uns scheint, eine sehr glückliche Bezeichnung, die aber in Deutschland wenig Berücksichtigung gefunden hat.

Die manifesten Erscheinungen an der Hautoberfläche (Rötung, Schwellung, Papeln, Bläschen, Krusten usw.) machen nicht das Ekzem als Krankheit aus, sondern geben nur das Substrat für die Bezeichnung Ekzematisation. Das Ekzem ist eine Krankheitsentität komplexer Natur, bestimmt durch die betreffende pathologische Konstitution des Individuums mit den ätiologischen und pathogenetischen Faktoren und dem Gesamtverlauf der Hautveränderungen.

Die Ekzematisation kommt zustande unter den verschiedensten Bedingungen als Wirkung der die Haut treffenden Schädlichkeiten und bietet eine Manifestation der zugrunde liegenden konstitutionellen Krankheit — eben des Ekzems.

Der Terminus Ekzematisation hebt schon rein sprachlich in glücklicher Weise hervor, daß die Hautveränderung, welche man als Ekzem zu bezeichnen pflegt, ein Symptom und keine für sich bestehende Krankheit, der Effekt einer gewissen Einwirkung, Schädigung ist, ohne Näheres zu präjudizieren, wobei eine besonders disponierende Konstitution das Zustandekommen ermöglichen muß. Insofern wird man ohne weiteres den Ausdruck annehmen. Die zugrunde liegende Allgemeinveränderung, die betreffende Diathese als Ekzem zu benennen, ist insofern weniger glücklich, als die gleiche Störung, also das Ekzem im Sinne von Besnier, auch zu Landkartenzunge, Bronchitis usw. führen kann.

Aus allem geht hervor, daß bis jetzt noch keine befriedigende und erschöpfende Definition des Begriffes gefunden worden ist. Da eine echte Begriffsbildung eine exakte Kenntnis der ätiologischen und pathogenetischen Faktoren bedingt, so ist dieser Mangel begreiflich und wird erst gehoben werden können, wenn wir klare Kenntnisse über die zugrunde liegende Konstitutionsanomalie und ihre maßgebenden ursächlichen Faktoren besitzen werden. Wie weit wir noch davon entfernt sind, geht aus dem folgenden Abschnitt zur Genüge hervor.

Stellung im nosologischen System.

Das Ekzem hat zu allen Zeiten die Wandlungen der Medizin mitgemacht und ist je nach der herrschenden Auffassung und Zeitströmung sowohl innerhalb der Hautkrankheiten als innerhalb des ganzen Krankheitssystemes bald da-, bald dorthin gerechnet worden. Die alte Medizin betrachtete den Organismus als ein Ganzes und sah einzelne Organkrankheiten nicht als Ursache, sondern immer als Folge einer Allgemeinstörung an. Ganz besonders galt dies von den Hautkrankheiten. Die Beschaffenheit des Körpers als Ganzes, die Konstitution war das Ausschlaggebende, so daß Wunderlich mit Recht den Ausspruch tat, die gesamte ältere Pathologie sei Konstitutionspathologie. Man suchte dabei die krankmachenden Agentien in den Körpersäften und im Blute, deren fehlerhafte Zusammensetzung (Dyskrasie) gleichzeitig zu krankhaften Veränderungen in verschiedenen Organen führen kann. Diese früher allgemein angenommenen humoral-pathologischen Anschauungen wurden durch den Aufschwung der patho-

logischen Anatomie, speziell durch die glänzende Cellularpathologie Virchows unterdrückt, die nachweisen konnte, daß die meisten Krankheiten pathologische Veränderungen eines soliden Organes darstellen, so daß die Humoralpathologie in eine Summe von Organerkrankungen sich aufzulösen schien.

Die neuere Zeit war dem Begriffe der individuellen Konstitution nicht günstig, die anfänglich auch von der modernen Bakteriologie abgelehnt wurde, die ebenso zuerst den Begriff einer Disposition leugnen wollte. Die Bedeutung der Konstitution wurde erst in allerletzter Zeit wieder mehr gewürdigt und speziell von Martius einer genauen Analyse unterworfen.

Martius unterscheidet Konstitutionsanomalien, auf Organschwäche beruhend, die lange Zeit ohne Schädigung des Organismus bestehen können, durch Anstoß von außen aber (Giftinfektion usw.) sich zu Konstitutionskrankheiten entwickeln können. Die Reaktion des Organismus ergibt das Verhalten der Konstitution, woraus man den Dispositionsbegriff umschreiben kann. So definiert Martius die Konstitution als das Maß der Widerstandskraft des Organismus gegen krankmachende Einflüsse. Als konstitutionell bezeichnet er die Krankheiten, bei denen die Krankheitsanlage so sehr überwiegt, daß die Summe der äußeren Krankheitsursachen dagegen fast verschwindet. Am besten wäre es nach Martius, die konstitutionellen Krankheiten ganz aufzugeben im nosologischen System und bei jeder Krankheitsgruppe zu untersuchen, wie groß das konstitutionelle und wie groß das ätiologische (auslösende) Moment ist. Diese Anschauungsweise war den alten Ärzten immer geläufig, welche die konstitutionellen Krankheitsursachen allerdings zu hoch einschätzten, wogegen die moderne Medizin, besonders unter dem Einfluß der Bakteriologie, sie lange Zeit zu wenig berücksichtigt hat und die äußeren Ursachen ihrerseits wieder überschätzt. Die alten Ärzte hatten richtig erkannt, daß gewisse Individuen eher als andere von gewissen Krankheiten befallen werden, und sprachen da, wie wir es heute wieder tun, von einer individuellen Krankheitsdisposition, wo keine auffällige äußere Ursache nachweisbar ist. Der früher sehr geläufige Begriff der Diathese wurde oft als gleichbedeutend mit Disposition verwendet. Gewöhnlich aber bezeichnete man als Diathese eine latente, meist angeborene Krankheitsanlage ohne nachweisbaren Ausgang von einem Organ, die an verschiedenen Stellen des Körpers zu oft verschiedenen Krankheitserscheinungen führen kann, schon auf physiologische Reize oder auf Reize, die andere Individuen ohne Schaden ertragen.

Die Diathesenlehre spielte früher eine sehr große Rolle in der Medizin, insonderheit im Gebiete der Hautkrankheiten und wurde in Deutschland in der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts zum Gegenstand einer sinnlosen Übertreibung und Verallgemeinerung. Die Reaktion blieb gegenüber dieser haltlosen Spekulation nicht aus. Unter dem gewaltigen Einfluß von Virchow auf dem Boden der solidaren pathologischen Anatomie und von Hebra auf dem Gebiete

der Hautkrankheiten wurde die Stellung der Diathesen so erschüttert, daß sie aus der wissenschaftlichen deutschen Medizin bis vor kurzem völlig verschwanden, wogegen Engländer, Franzosen, Italiener stets ihre Existenz behauptet haben. Allerdings hat die deutsche Kinderheilkunde den Begriff der Diathese nie ganz verloren, wenn auch dieser verpönte Name lange Zeit aus der Literatur verschwand und erst durch Czerny[45]) im Jahre 1905 wieder eingeführt wurde. Dieses Frühjahr (1911) nun hat auch die deutsche innere Medizin, welche jahrzehntelang wie die deutsche Dermatologie diese Lehre ganz verwarf, den Begriff der Diathese wieder in aller Form aufgenommen und in Ehren auf dem Kongreß in Wiesbaden rehabilitiert, so daß man füglich von einer Renaissance der Diathesen in Deutschland sprechen darf.

Die deutsche wissenschaftliche Medizin hat sich lange gesträubt, die Existenz von Diathesen zuzugeben, weil der Beweis derselben schwer zu erbringen ist und weil die exakten Forschungsmethoden (Morphologie, Chemie, Bakteriologie usw.) ganz versagt haben und wir noch sehr im Unklaren sind über das Wesen derselben. Wir sind bis jetzt zur Beweisführung fast noch ganz beschränkt auf die klinisch-statistische Methode, welche der Willkür großen Spielraum läßt. Nun gibt es eine große Anzahl von Diathesen, von denen uns nur diejenigen hier interessieren, die die Haut und speziell das Ekzem betreffen. Es ist eigentlich stets zugegeben worden, daß es Dispositionen zu einzelnen Krankheiten gibt, z. B. zur Gicht, wo man auch in Deutschland keinen Anstand genommen hat, die zugrunde liegende Diathese anzuerkennen, eben weil wir chemisch die vorliegende Harnsäurestörung nachweisen können. Der Streitpunkt berührt vielmehr jene Diathesen, wo die vorliegende pathologische Anlage angeklagt wird zu verschiedenartigen Störungen an verschiedenen Organen und Systemen zu führen, wie bei der uns hauptsächlich interessierenden arthritischen (exsudativen) Diathese (siehe unten).

Wichtig für die Erschließung des Wesens dieser Diathesen sind die Erforschungen gewisser Idiosynkrasien in den letzten Jahren geworden, die zum Teil bei einzelnen Individuen sich in der Erkrankung an Urticaria äußern, die regelmäßig bei gewissen Speisen und Medikamenten erfolgt. Wie Bruck[28,29]) hat nachweisen können, handelt es sich bei diesen Idiosynkrasien oft nur um eine anaphylaktische Reaktion gegen artfremdes Eiweiß. Die abnorme Reaktionsfähigkeit, die hier der Organismus auf der Haut (und anderswo) gegenüber gewissen Reizen äußert, die bei andern Naturen ohne jede Störung bleiben, muß auf einer gewissen Umstimmung beruhen, die der ganze Organismus oder gewisse Systeme, z. B. die Haut, erfahren haben — eine Umstimmung, die man mit Bloch[15]) als chemische Allergie bezeichnen kann. Schon früher hat Wolff-Eisner das Heufieber als anaphylaktische Reaktion gegen gewisse artfremde Stoffe (Pollenkörner) bezeichnet, und ebenso sind manche Idiosynkrasien gegen gewisse Arzneimittel (Antipyrin usw.) aufzufassen. Nun finden wir im Bild der Diathesen (siehe Arthritismus) häufig Idiosynkrasien in Form von Urticaria, Strophulus usw., die

auf gewisse Speisen, Medikamente, Schädlichkeiten hin auftreten. Außerdem stoßen wir im Rahmen dieser Diathese oft auf Erscheinungen, z. B. Asthma, Heufieber, Quinckesches Ödem, die viele Kennzeichen der Anaphylaxie aufweisen und die auch ganz ähnlich in der experimentellen Anaphylaxie der Tiere wiederkehren. Bruck kommt dadurch zu der Vermutung, es könnte überhaupt ein Teil des arthritischen Symptomenkomplexes, speziell die krisenartigen Erscheinungen auf der Haut und den Schleimhäuten (Quinckesches Ödem, Asthma, Darmkrisen) nichts anderes sein wie anaphylaktische Vorgänge.

Diese Auffassung kann aber nicht für alle Arzneiexantheme Gültigkeit beanspruchen. Wie Bloch[16]) gezeigt hat, stellt z. B. die Jodoformdermatitis eine reine histogene Diathese dar, wobei es sich um celluläre Allergie ausschließlich der Epithelzellen der Epidermis handelt gegenüber dem Methanrest des Jodoforms.

Nun gibt es noch eine ganze Reihe von Krankheiten, bei denen sowohl die zugrunde liegende Ursache bekannt ist, welche eine Umstimmung sämtlicher Körpersubstanzen bildet, die bis zum Eintritt gewisser bekannter Schädlichkeiten latent bleiben, als auch die auslösende Ursache. Bei der Pellagra und bei der Buchweizenkrankheit besteht eine Störung des Stoffwechsels durch toxische Produkte des verdorbenen Maises, resp. des Buchweizens. Als akzidentelle Schädlichkeiten, welche hier die betreffende Hautkrankheit auslösen, wirken die aktinischen Lichtstrahlen. Es bestehen also hier ganz analoge Verhältnisse wie bei den eigentlichen Diathesen, die dadurch noch verstärkt werden, daß sich oft auch Störungen innerer Organe einstellen. Nach den Untersuchungen von Hausmann und Raubitschek handelt es sich hier um Sensibilisierungsvorgänge (siehe bei Bloch[16]).

Für das Verständnis mancher noch unklarer Diathesen kann man das Verhalten der Haut bei bekannten Stoffwechselanomalien heranziehen. Auf der Haut eines Gesunden bewirken z. B. Staphylokokken oder Hefepilze keinerlei Störung; beim Diabetiker führen sie leicht zu Furunkulose und Hefedermatitis.

Diese wenigen Beispiele müssen genügen, um zu zeigen, daß es eine ganze Reihe von relativ gut bekannten Diathesen und diathetischen Krankheiten gibt, wo — allgemein gesprochen — eine Allergie des ganzen Organismus oder gewisser Systeme besteht, verursacht durch (ätiologisch) genau bekannte Störungen, wobei durch hinzutretende, zum Teil spezifische Schädlichkeiten die betreffende Krankheit ausgelöst wird.

Die Diathesen sind somit sehr verschiedenartiger Natur und sind zum Teil begründet auf allgemein bekannten Intoxikationen (Pellagra, Buchweizenkrankheit) oder Intoxikationen gewisser Systeme (Jodoformdermatitis), bekannten Stoffwechselstörungen (Diabetes, Gicht). Darüber hinaus ist das meiste noch im Dunkeln, und es bleibt der Zukunft vorbehalten, zu ergründen, inwieweit etwa lokale Organveränderungen, funktionelle Störungen gewisser Organe oder ganzer Systeme, Störungen der chemischen Korrelation und der Hormonproduktion zugrunde liegen.

So viel steht aber fest, daß es eine ganze Reihe von Diathesen und zwar ganz verschiedenartiger Natur gibt, auch solche sehr einfacher und durchsichtiger Art, wie die Hefedermatitis bei Diabetes, der wohl alle zustimmen werden.

Wenn von zwei Individuen unter den gleichen Bedingungen das eine auf geringfügige äußere Schädigung hin regelmäßig gewisse krankhafte Störungen aufweist, wogegen das andere auf die gleiche Schädigung gar nicht oder höchst unbedeutend und nur vorübergehend erkrankt, so können wir nicht zweifeln, daß das anfällige Individuum eine persönliche Disposition (Krankheitsbereitschaft) zeigt, die man auch als Diathese bezeichnen kann, einen Ausdruck, den man besonders gerne wählt, wo sich den gewöhnlichen klinischen Hilfsmitteln keine gröbere Organerkrankung bietet.

Eine solche Diathese läßt sich leicht feststellen da, wo sich dabei ein einziges oder ein hervorstechendes Symptom einstellt, und es wird kaum jemand heutzutage die Existenz solcher monosymptomatischer Diathesen leugnen wollen, wenn er auch vielleicht lieber die Bezeichnung Diathese vermeidet. Der Name tut aber nichts zur Sache. Viel schwieriger liegen die Verhältnisse bei denjenigen Diathesen, denen man mehrere Symptome zuschreibt, bei den polysymptomatischen Diathesen, wie man sie nennen könnte. Nun gehört es aber gerade zum Charakter der häufigsten und wichtigsten Diathesen, daß ihnen viele, zum Teil sehr divergente Symptome verschiedener Organe und Systeme zuerkannt werden. Hier liegt der Schwerpunkt der ganzen Diathesenlehre und die Ursache der Kontroversen. Speziell in der deutschen Medizin wurde das Gebiet der Diathesen früher ins Uferlose erweitert und verallgemeinert und einer maßlosen Spekulation Raum gegeben, ohne daß man sich verpflichtet hielt, die vagen Anschauungen auf ihre Übereinstimmung mit den Tatsachen zu prüfen. Da nun die durch die Diathesen ausgelösten Krankheitserscheinungen meist keinen spezifischen Charakter tragen, auch außerhalb der Diathesen auftreten, da sie fernerhin keine ätiologischen und pathogenetisch umschriebenen Krankheitsentitäten darstellen, so ist der Beweis der Zugehörigkeit mehrerer divergenter Krankheitserscheinungen zu einer Diathese besonders erschwert. Solange uns die zugrunde liegenden Stoffwechselstörungen unbekannt sind, kann diese Beweisführung nur durch funktionelle Prüfung geschehen, indem die veränderte Reaktionsfähigkeit auf gewisse Reize geprüft wird, z. B. gegenüber gewissen Medikamenten oder Nahrungsmitteln, ein Weg, der vielleicht später einmal aussichtsreich ist, jetzt noch wenig leistet. Vielleicht werden uns noch früher die Stoffwechselchemie und die Serologie brauchbare Kriterien liefern. Bis jetzt sind wir in der Hauptsache auf die klinische Beobachtung und die Statistik angewiesen, zwei sehr schwierige und trügerische Mittel, wo oft mehr Eindrücke als Erfahrungen zu Worte kommen und wo die Angaben eher gezählt wie gewogen werden. Es ist darum gegenüber der bisherigen Diathesenlehre die größte Kritik geboten und muß man sich den Angaben vieler Autoren gegenüber außerordentlich skeptisch verhalten. Der nüchterne

Beobachter steht nicht nur der früheren deutschen, sondern auch der gegenwärtig noch bestehenden, besonders in Frankreich blühenden Diathesenlehre in vielen Punkten ratlos gegenüber und kann vielem nicht zustimmen, was da geboten wird. Gleichwohl müßte man, um mit His zu sprechen, seelenblind sein, wenn man sich der Tatsache verschließen wollte, daß solche und zwar vielgestaltige Diathesen bestehen.

Hier interessieren uns nur diejenigen Diathesen, die mit dem Ekzem in Beziehung gebracht werden. Es ist dies vornehmlich der Arthritismus der Franzosen, die Lithaemie der Engländer und die exsudative Diathese Czernys; drei mehr oder weniger identische Krankheitsanlagen, die hier auf ihre Berechtigung und ihre Stellung zu den ekzematösen Erkrankungen geprüft werden sollen.

Die allgemeine Exkursion ins Gebiet der Diathesen erscheint hier unerläßlich, weil sie stets in engstes Verhältnis zum Ekzem gestellt wurden und auch dazu stehen, und bis zu ihrer kürzlichen Rehabilitation in Deutschland hier in den letzten Jahrzehnten systematisch vernachlässigt wurden, so daß auch gegenwärtig in weiten ärztlichen Kreisen das Verständnis dafür noch nicht wiedergekehrt ist*).

Ich bin überzeugt, daß die Diathesenlehre in Zukunft wieder mehr und mehr an Boden gewinnen wird und sich einst auch auf die Daten der exakten Wissenschaft wird stellen können. Wenn einmal die Organerkrankungen und die grob nachweisbaren (bakteriologischen, chemischen usw.) Krankheitsursachen unser Interesse nicht mehr so sehr beanspruchen, wird man sich auch mehr mit diesen schwierigen Problemen befassen. Wir werden dann mehr und mehr dazu gelangen, individuelle, oft familiäre Krankheitsdispositionen anzuerkennen, die es allein erklären können, weshalb die einen Menschen leichter als andere erkranken. Die Bakteriologie, die früher die Existenz der Disposition leugnen zu können glaubte, und die Serologie geben uns jetzt schon hierfür Beweise in die Hand.

Die Diathesenlehre hat in Frankreich stets eine große Rolle gespielt. An Bedeutung obenan steht hier der **Arthritismus** (Neuroarthritismus, die arthritische Diathese). Es hält sehr schwer, eine genaue Definition davon zu geben. Unter dem Namen Arthritismus, den Bazin in die Literatur eingeführt hat, verstehen die Franzosen eine Konstitutionsanomalie, die auf gewisse Schädigungen hin zu einer Unzahl der verschiedenartigsten Krankheitserscheinungen führen kann. Es handelt sich dabei um eine vererbte funktionelle Minderwertigkeit gewisser Organe oder des ganzen Organismus, wobei oft schon die physiologischen Reize krankheitserregend wirken können. Die Aszendenten haben oft an Gicht, Asthma, Diabetes, Ekzem, Fettleibigkeit gelitten, wobei die Heredität eine heteromorphe sein kann. Das Wesen st durchaus unklar und darf nicht, wozu der Name verleiten könnte,

*) In dieser Hinsicht war es bezeichnend, daß nach den drei ausgezeichneten Referaten von His, Pfaundler, Bloch am Internistenkongreß in Wiesbaden (1911), die alle drei in überzeugender Weise für die Existenz der Diathesen eintraten, die Diskussion sich gänzlich nach anderer Richtung bewegt hat.

als identisch mit Uratdiathese aufgefaßt werden, wenn auch gewisse Autoren, wie Bouchard und Comby, geneigt sind, eine gichtische Grundlage anzunehmen. Bouchard spricht von einer Verlangsamung des Stoffwechsels (Bradytrophie) und findet dabei vielen Beifall, beruhend auf Hyperacidität, einer Neigung zu Harnsäureansammlung im Blute; doch handelt es sich hier um eine bloße Hypothese. Hanot will eine Minderwertigkeit speziell des Bindegewebes annehmen und spricht von einer fibrösen Diathese.

Die Symptome des Arthritismus sind ungeheuer zahlreich. Ihre Aufzählung allein würde ganze Seiten füllen. Vor allem werden Gicht, Diabetes, Adipositas hierhergerechnet, sodann die Neigung zu Gallen- und Nierensteinen. Bei den Kindern rechnet man einen pastösen adiposen Habitus hierher, die Schwellung der Gaumen-Rachenmandeln, mancher Lymphdrüsen und der Milz usw. Von seiten der Haut zählen hierher das Ekzem, Urticaria, Strophulus, Psoriasis, Akne, Seborrhoe usw., von seiten der Respirationschleimhäute viele Nasen-, Rachen-Bronchialkatarrhe, speziell solche asthmatischer Natur, ebenso das Heufieber. Der Darm reagiert mit Obstipation, dyspeptischen Zuständen, mukomembranöser Enteritis, Appendicitis. Das Urogenitalsystem neigt zu starken Harnsedimenten, Enuresis, Cystitis usw. Besonders stark beteiligt ist das Nervensystem (Neuroarthritismus), was zu Nervosität, Neurasthenie, Migräne, Tics, Pavor nocturnus, cyklischem Erbrechen usw. führt. Alle diese Symptome, von denen die aufgezählten nur eine kleine Blütenlese darstellen, können vereinzelt oder in der mannigfachsten Weise kombiniert vorkommen, wobei die verschiedenen Altersstufen ihre bevorzugten Erscheinungen bieten, so das erste Kindesalter Ekzem, Urticaria, Katarrhe der Respirationsschleimhäute, das Alter der Pubertät Asthma, Akne und Seborrhoe, der Erwachsene Gicht und Steinbildung, das Greisenalter Atherosklerose.

Der Arthritismus ist in Frankreich wohl der populärste medizinische Begriff, der allgemeine Anerkennung bei Laien und Ärzten gefunden hat, deren Ansichten nur in der Zugehörigkeit einzelner Symptome divergieren (Besnier, Brocq, Hutinel, Comby). Darin stimmen aber sämtliche überein, daß das Ekzem als Ausdruck dieser Diathese aufzufassen ist.

Eine Kritik des Arthritismus würde uns hier zu weit führen. Nur so viel sei hervorgehoben, daß dieser Begriff sicher seine volle Berechtigung hat und ohne Grund bei uns lange Zeit ignoriert und geleugnet wurde. Zugeben muß man, daß mit ihm viel Mißbrauch getrieben wird und er oft als Sammelstelle von Verlegenheitsdiagnosen dient und häufig zur banalen Phrase bei Ärzten und Publikum geworden ist. Sicherlich wird auch eine strenge Kritik ihm viele Symptome absprechen.

Die Engländer haben eine Diathese aufgestellt, die Lithämie, die viel Verwandtschaft bietet mit dem Arthritismus, und die außer der Disposition zu Gicht und zu Steinbildung (daher der Name) auch das Ekzem umfaßt. Ein Eingehen darauf erübrigt sich. Soviel mir

ersichtlich, hat diese Diathese lange nicht so viel Anerkennung und Beliebtheit, wenn man so sagen kann, gefunden, wie der Arthritismus in Frankreich. Viele Autoren begnügen sich damit, von einer Disposition zu Ekzem, von einer Konstitutionsstörung zu sprechen.

In Deutschland und Österreich wurde seinerzeit durch Virchow und Hebra die früher üppig gedeihende Diathesen- und Krasenlehre sozusagen vernichtet, so daß sie in der wissenschaftlichen Literatur von der Bildfläche verschwand und höchstens noch da und dort unter der Asche des reinigenden Fegfeuers fortglimmte. Die Dermatologen sprachen auch bei den Ursachen des Ekzems nicht mehr von Diathesen, sondern stellten die äußeren Ursachen durchaus in den Vordergrund und sahen das Ekzem als eine eigentliche echte Dermatose an. Bei genauer Prüfung zeigt sich aber, daß es sich nur um eine quantitative Verschiebung der Werte handelt, nicht um eine gänzliche Verleugnung der Diathesen. Zwar wird der Ausdruck Diathese nicht mehr angewendet. Jedoch schon Kaposi spricht von symptomatischem Ekzem als Reflex eines krankhaften Zustandes im Organismus, der Konstitution. Riehl verwirft die Existenz von Dyskrasièn, wie der Arthritismus eine ist, erklärt aber, daß gewisse Allgemeinerkrankungen eine Disposition zu Ekzem schaffen. Lesser erklärt, daß das Ekzem keine direkte innere Ursache hat, das Ekzem ist niemals als direktes Symptom irgend einer Konstitutionsänderung anzusehen, aber es gibt eine Reihe von Zuständen, die die Haut in ihrer Ernährung und damit in ihrer Widerstandsfähigkeit herabsetzen (Skrofulose, Diabetes usw.). Unna steht auf ähnlichem Standpunkte, er gibt eine besondere disponierende Konstitution der Haut zu.

In dieser gewiß einseitigen Stellung der deutschen Dermatologen (man vergleiche daneben beispielsweise, was Besnier über die Ursachen des Ekzems sagt) muß man die übermäßige Reaktion auf die früher ungebührliche Betonung der Diathesen erblicken. Auch in seinem umfassenden, durch Kritik und große Beherrschung der Literatur ausgezeichneten Referate leugnet Jadassohn (1904) die Existenz einer arthritischen Diathese, da er keine besonderen Beziehungen von Ekzem zu Asthma, Migräne, Gicht usw. finden konnte; er läßt aber sonst den inneren konstitutionellen Ursachen des Ekzems volle Gerechtigkeit widerfahren.

Es scheint aber, daß die neueren deutschen Dermatologen sich doch wieder mehr und mehr zu den Diathesen bekennen. Schon bei v. Düring finden wir betreffs des Ekzems einen ganz ähnlichen Standpunkt wie bei Besnier. Bloch erklärt 1908 den Diathesenbegriff als durch die klinische Beobachtung und die moderne biologische Forschung gestützt und bringt in seinem Referate über die Diathesen in der Dermatologie (1911) selbst viel überzeugendes Material für die Existenz dieser Diathesen, besonders auch des Arthritismus.

Die deutschen Pädiater sprachen nach der Erschütterung der ganzen Lehre, die einer Vernichtung gleichkam, auch nicht mehr von Diathesen und Dyskrasien; ihre Darstellung des Ekzems zeigt aber, daß

sie der Disposition und Konstitution immer eine ungleich größere Bedeutung zuschrieben, wie die Dermatologen und auch die Internisten. Es ist außerordentlich instruktiv, das Kapitel Ekzem in den Lehrbüchern der Pädiatrie und der Hautkrankheiten, wie sie vor 10 bis 30 Jahren geschrieben sind, zu vergleichen. Hier wird es sozusagen als reine Hautkrankheit abgehandelt, dort finden wir fast stets eine ausdrückliche Wertung der Konstitution und Ernährung des betreffenden Individuums als ursächliches Moment. So sagt Bohn, der vor 20 Jahren im Handbuch der Kinderkrankheiten von Gerhardt die Hautkrankheiten abhandelte, bei der Beschreibung des Ekzems, daß die lokalen Ursachen gegenüber den konstitutionellen inneren Ursachen als leichte Waren bezeichnet werden müßten. Im Jahre 1903 bezeichnete Feer[56]) das Säuglingsekzem und auch andere Formen des Kinderekzems als eine Dyskrasie, ein konstitutionelles Übel, bei dem lokale äußere Ursachen nur begünstigend wirken, und wies auf die nahen Beziehungen zur asthmatischen Bronchitis und zu adenoiden Vegetationen hin.

Im Jahre 1905 hat Czerny den Begriff der **exsudativen Diathese** aufgestellt[45]). Er erblickt darin eine angeborene, meist familiäre Konstitutionsanomalie der Kinder. Diese neigen zu Gneis, Milchschorf, bei Infektion in Ekzem übergehend, zu Prurigo (Strophulus), Intertrigo, Landkartenzunge, Reizzuständen der Respirationsschleimhäute mit sekundären Katarrhen, Schwellung der Rachen- und Gaumenmandeln mit Neigung zu Angina und Adenoiditis. Die betreffenden Individuen sind vielfach neuropathisch (oft erst als Folge des Milieus erworben). Der Zustand des Nervensystems ist maßgebend für das Auftreten des Juckens beim Ekzem und für das eventuelle Hinzutreten von Asthma. In neuester Zeit sieht Czerny[14]) auch den Status lymphaticus als schwere Form der exsudativen Diathese an. Das Wesen ist dunkel, beruht vielleicht auf einem angeborenen fehlerhaften Chemismus des Körpers, für das Manifestwerden der Diathese sind ausschlaggebend die Ernährung und Mast irgendwelcher Art, besonders „kräftige Kost" mit Milch und Eiern, sodann der Zustand des Nervensystems und Hinzutreten von Infektionen, drei Momente, die für die Therapie den Ausschlag geben.

Wie man sieht, hat hier Czerny unabhängig von den Franzosen wieder den Begriff einer komplexen Diathese rekonstruiert, der mehr oder weniger identisch ist mit dem Arthritismus beim Kinde. Die rasche und bereitwillige Aufnahme, die diese Diathese bei den Ärzten gefunden hat, zeigt, wie richtig die Czernysche Auffassung war und wie sehr der Begriff dieser Diathese dem allgemeinen Gefühl und Bedürfnis entsprach.

Wenn man die exsudative Diathese Czernys mit dem Arthritismus im Kindesalter identifiziert, so ist das im großen und ganzen vollkommen richtig. Das außerordentliche Verdienst von Czerny besteht aber darin, diese Diathese viel schärfer und richtiger gezeichnet und nur Symptome dazu gerechnet zu haben, von deren Zusammenhang mit der Diathese man sich wirklich überzeugen kann. Es besteht für mich zwar kein Zweifel, daß später noch manche Symptome, die der

Franzose schon lange als zum Arthritismus gehörig ansieht, in den Rahmen der exsudativen Diathese aufgenommen werden müssen. Darin ist aber gerade der Vorzug der exsudativen Diathese gegenüber dem Arthritismus zu erblicken, daß er nur Krankheitserscheinungen enthält, die ihr Bürgerrecht nachgewiesen haben, wogegen sich im Arthritismus noch viele heimatlose Elemente herumtreiben, die ihre Herkunft nicht sicher nachweisen können. Die völlige Vernichtung und Unterdrückung der Krasenlehre in der Virchowschen Zeit hat sich hierin bei uns als sehr nützlich erwiesen, wenn sie vorübergehend auch den richtigen Kern der Sache mit hinweggefegt hat.

Wir verdanken fernerhin Czerny[45—48]) den Nachweis einer Reihe von wichtigen neuen Punkten, die im Arthritismus nicht oder nur andeutungsweise enthalten sind und gerade in der Geschichte der Ekzematiker von Wichtigkeit werden. So den Nachweis des Vorkommens eines fetten und eines mageren Typus des Säuglings mit latenter exsudativer Diathese, wobei der fette Typus auch bei wenig Nahrung fett wird, der magere bei bester Frauenmilchernährung ungenügende Zunahme zeigt und erst auf Beikost, besonders mehlhaltige, zunimmt.

Schon vor der Aufstellung des Begriffes der exsudativen Diathese hatte Arnold Paltauf im Jahre 1889 und 1890 die Aufmerksamkeit auf eine wichtige konstitutionelle Störung gelenkt, die er **Status thymico-lymphaticus** nannte. Bei jüngeren Kindern, die plötzlich gestorben waren, fand er nicht selten bei großer Blässe und pastösem Fettpolster eine Hyperplasie der verschiedenen Lymphdrüsen und der lymphoiden Organe (Thymus, Milz, Follikel des Rachens, des Zungengrundes und der Därme). Den plötzlichen Tod erklärte er nicht durch die mechanische Wirkung der Thymus, die früher und später vielfach angeklagt wurde, sondern als Folge der anormalen Körperkonstitution. Escherich hat gelegentlich des tragischen Todes des Kindes Langerhans nach Diphtherie-Heilseruminjektion 1896 die praktischen Ärzte mit diesem Status bekannt gemacht und darauf hingewiesen, daß speziell viele Kinder mit Prurigo diese Anomalie aufweisen. Feer konnte an Hand von zahlreichen Ekzemtodesfällen zeigen, daß viele derselben einen ausgesprochenen Status lymphaticus besitzen.

Heubner (Lehrbuch 1906) anerkennt auch den Status lymphaticus und bezeichnet die Neigung zu exzessiver Bildung lymphatischer Gewebe an den Orten ihres normalen Vorkommens wieder mit dem alten Namen Lymphatismus, der mehr oder weniger identisch ist mit der exsudativen Diathese, nur daß Czerny bei seiner Diathese mehr Gewicht lege auf die exsudativen Erscheinungen in Haut und Schleimhäuten und die hyperplastischen Vorgänge im Lymphfollikelsystem vernachlässige (nachträglich hat Czerny den Status lymphaticus als schwerste Form in die exsudative Diathese hineingezogen).

Die Existenz des Status lymphaticus ist oft bezweifelt worden, so von Gerichtsärzten, wie Richter, die behaupten, daß er bei wohlgenährten plötzlich verstorbenen Individuen oft physiologisch sei. Das ist aber gewiß nicht richtig (Neußer u. a.; auf die nähere Begrün-

dung kann hier nicht eingegangen werden), wenn auch die Diagnose in dem ersten Lebensjahr oft schwierig ist (Kolisko, v. Sury). Bartel und Stein haben die genauen anatomischen Verhältnisse beim Status lymphaticus studiert, der nur ein Teilsymptom einer mehr oder minder allgemeinen hypoplastischen Konstitution bildet.

In neuester Zeit hat Stöltzner den Namen Oxypathie vorgeschlagen für die große Diathese Lithämie — Arthritismus — exsudative Diathese. Von Oxypathie spricht er, weil er als Ursache eine Säurevergiftung vermutet, und zwar durch Phosphorsäure. Diese Säurevergiftung entstehe hauptsächlich bei Ernährung mit viel Kuhmilch, die reich an Kalk, Phosphorsäure und Fett ist, wobei der Kalk, an Seife gebunden, durch den Darm abgeht und die freiwerdende Phosphorsäure, die nicht genügend Alkalien zu ihrer Neutralisation findet, als Gift wirken solle. Vorläufig stellt die Oxypathie nur eine Hypothese dar, und insofern als die Existenz einer Säurevergiftung noch nicht durch Stoffwechselversuche bewiesen ist, kann diese präjuzidierende Benennung nicht als berechtigt gelten. Stöltzner sieht den Beweis der Richtigkeit seiner Ansichten in dem prompten Erfolge der Eingabe von Natrium citricum (Referent u. a. haben keinerlei Erfolg davon gesehen, siehe unten).

Wir dürfen das Ergebnis der vorliegenden Ausführung dahin zusammenfassen, daß die ekzematösen Erkrankungen keine echten selbständigen Hautkrankheiten darstellen, keine nosologischen Entitäten, sondern daß sie ein Symtom bilden, das bei gewissen Konstitutionsanomalien auf vielfache äußere Reize hin sich einstellen kann. In diesem Sinne muß die Bezeichnung Ekzematisation an Stelle der Hauterkrankung, die man als Ekzem benennt, als sehr zutreffend begrüßt werden.

Es besteht kein Grund dagegen, die konstitutionelle Störung, die vorliegende Disposition des Organismus, welche beim Hinzutreten von äußern Schädigungen zur Ekzematisation der Haut führt, als Diathese zu bezeichnen. Diese Diathese, die man als Arthritismus, exsudative (lymphatische) Diathese oder auch Lymphatismus benennt, kann, wie oben ausgeführt, außerdem zu einer ganzen Reihe von Krankheitserscheinungen führen, deren Zusammengehörigkeit nicht mehr bezweifelt werden darf.

Ätiologie, Pathogenese, Wesen.

Über die Ursachen des Ekzems der Ekzematisation herrscht noch große Unklarheit. Wenn wir uns vorerst rein an das Tatsächliche halten, so kann man zweckmäßig zweierlei Ursachen erkennen. In erster Linie die dem Individuum innewohnende, meist angeborene Konstitutionsanomalie, welche die notwendige Vorbedingung dazu bietet, daß überhaupt eine Ekzematisation möglich ist, zweitens Reize und Schädigungen mannigfacher Art, die den so emp-

fänglichen Organismus treffen müssen, um die Ekzematisation zu erzeugen.

Man kann demnach konstitutionelle oder disponierende Ursachen einerseits und auslösende, provozierende Ursachen andererseits unterscheiden. Diese Einteilung stößt aber auf gewisse Schwierigkeiten, insofern als man in Verlegenheit gerät, wohin man einzelne dieser Faktoren rechnen soll. Solange das Wesen des Ekzems unbekannt ist, hält es unmöglich, festzustellen, ob z. B. gewisse Stoffwechselstörungen, die selbst noch nicht aufgeklärt sind, als disponierend oder als auslösend bezeichnet werden müssen, da man hier mit zwei Unbekannten zu rechnen hat. Dabei ist immer noch ins Auge zu fassen, daß die Ekzeme oder besser gesagt die Gruppe der ekzemartigen Erkrankungen nur Symptome darstellen, die möglicherweise nur rein morphologisch Ähnlichkeiten aufweisen, wie z. B. Masern und Röteln, und die vielleicht später getrennt werden. Schon jetzt findet sich ja unter den ekzemartigen Erkrankungen eine Reihe von Dermatosen (z. B. Erythrodermia desquamativa, Intertrigo), deren Zugehörigkeit von den Einen bejaht, von den Anderen verneint wird.

A. Disponierende Ursachen.

Als dominierend muß hier jene sehr verbreitete Diathese vorangestellt werden, die man als exsudative oder lymphatische Diathese in den Ländern deutscher Zunge, als arthritische Diathese oder Arthritismus in Frankreich bezeichnet. Auch der Status thymico-lymphaticus ist hier einzureihen. Sicher gibt es dabei, wie Pfaundler[147]) sagt, eine große Reihe von Einzeldiathesen, wobei z. B. die Disposition für Ekzematisation besteht, nicht aber in gleichem Maße, vielleicht gar nicht für die andern Symptome der exsudativen Diathese. Solange uns aber noch viele der auslösenden Ursachen unbekannt sind, und wir auch keine spezielle Provokation, resp. funktionelle Prüfung auf die Einzelsymptome dieser Diathese kennen, läßt sich hier nichts Festes sagen.

Rechnen wir Gicht, Fettsucht und Diabetes ins Bereich der vorliegenden Diathese, so brauchen wir sie nicht als besondere Ursache des Ekzems aufzuzählen. Fast alle Autoren sind darin einig, daß Gicht eine Prädisposition zu Ekzem schafft. Die Fettsucht müßte außerdem noch zu den auslösenden Momenten gerechnet werden, da die Neigung zum Schwitzen, das Scheuern der sich deckenden Hautfalten äußerlich begünstigend wirken müssen. Außerhalb dieser Diathese gibt es noch andere Konstitutionsanomalien, meist unbekannter Natur, die zu Ekzem disponieren und die wir nur daran erkennen, daß sie eben ein günstiges Milieu für Ekzem abgeben. Solange wir kein spezifisches Kriterium auf exsudative Diathese besitzen, läßt sich nicht sagen, inwiefern dieselben etwa bloß monosymptomatische Formen dieser Diathese darstellen. Die Umstimmung des Terrains mag zum Teil den ganzen Organismus, zum Teil nur die Haut betreffen.

Disponierende Einzelmomente.

1. Erblichkeit, familiäres Auftreten.

Häufig ergibt die Anamnese, daß schon eines der Eltern als Kind oder später an Ekzem gelitten hat, oder an einem andern Symptom von exsudativer Diathese oder von Arthritismus im weiteren Sinne. Nach Czerny[45]) geschieht die Vererbung öfter von seiten der Mutter als von seiten des Vaters. Nach Moro und Kolb, die das Schicksal von 100 Ekzemkindern aus der Hospitalpraxis verfolgt haben, ließ sich in 17 Proz. Gicht in der Familie, in 25 Proz. Migräne der Mutter erforschen. Recht oft zeigen einzelne oder mehrere Geschwister des Patienten ebenfalls Ekzem oder andere exsudative Symptome. Moro und Kolb fanden, daß die Geschwister von Ekzemkindern in 40 Proz. an exsudativen Dermatosen (Ekzem, Urticaria, Strophulus) litten oder gelitten hatten, in 15 Proz. an Spasmophilie.

In den Familienanamnesen der Ekzemkinder fanden Moro und Kolb gegenüber gesunden Kontrollkindern keinen Unterschied in bezug auf Gicht, Rheuma und Diabetes, womit die geläufige Angabe französischer Autoren in Widerspruch steht.

Französische Autoren, speziell Comby[40]), behaupten, daß die arthritische Diathese vorwiegend die Kinder der Wohlhabenden und Gutlebenden befällt, eine Angabe, die ich für das Ekzem nicht bestätigen kann, und die in der deutschen Literatur auch sonst keine Bestätigung findet, sofern man die Häufigkeit des Ekzems als wichtigsten Repräsentanten zum Maßstab nimmt. Allerdings findet man bei Kindern, die in den ersten Jahren an Ekzem gelitten haben, späterhin mehr Zeichen von Neuropathie in gutsituierten Kreisen als in den unteren Volksschichten.

Einzelne Autoren geben an, daß bei vorhandener Glatze des Vaters die Kinder oft Neigung zu Ekzem zeigen. Die Seborrhoe des Kopfes ist nach den Franzosen relativ häufig bei arthritischen Naturen und gibt ja häufig Anlaß zu Glatzenbildung, so daß der Zusammenhang der väterlichen Glatze mit dem Ekzem der Kinder auf hereditärer Basis wohl verständlich wäre.

Bekanntlich leitet Unna sein seborrhoisches Ekzem von einer Seborrhoe des Kopfes ab; da jedoch diese Ekzemform von den meisten Autoren nicht zu den wirklichen Ekzemen gerechnet wird, und als parasitären Ursprunges anzusehen ist, so fällt sie hier außer Betracht.

In der deutschen Literatur sind die Familienverhältnisse bei Ekzem und bei der ganzen vorliegenden Diathese noch viel weniger studiert worden, als bei den Franzosen, wo z. B. von Brocq[25]) und von Rapin sehr sorgfältige Familiengeschichten vorliegen.

Steht nach allem ein Einfluß der Erblichkeit (speziell beim Kinde) außer Frage, so läßt sich die tatsächliche Größe und Bedeutung dieses Momentes nicht scharf bemessen, da fast alle Autoren nur auf Grund von allgemeinen Eindrücken urteilen und mit Ausnahme der eben genannten nicht auf Grund von genauen Aufzeichnungen. Es sind

darum verläßliche statistische Angaben aus großen Reihen von Familien, die durch Generationen hindurch sorgfältig erforscht sind, noch ein großes Bedürfnis zur genauen Bewertung der Heredität, wobei zum Vergleich auch die Ascendenten von gesunden Kontrollindividuen herangezogen werden müssen. Zeichen von exsudativer Diathese oder gar solche darüber hinausgehende, die zum Arthritismus gerechnet werden, sind so alltäglich, daß die Erblichkeit hier leicht zur Phrase werden kann. Mir ist oft aufgefallen, daß bei schwerer exsudativer Diathese der Kinder die Eltern und Ascendenten manchmal durchaus frei waren, woraus man schließen möchte, daß die Krankheit oft auch erworben werden kann. Die Schwierigkeiten, etwas Genaues über die Eltern oder gar die Großeltern zu erfahren, sind allerdings außerordentlich groß. Die Bedeutung der Heredität genau zu erfassen, bietet die gleichen Schwierigkeiten, wie bei der Belastung von Geisteskranken. Immer kommt die Belastung viel eher zur Beachtung und Kenntnis bei Kranken wie bei Gesunden, sowohl im Publikum als unter den Ärzten.

2. Alter.

Die Ekzeme sind wesentlich häufiger bei Kindern als bei Erwachsenen, am meisten ist das Säuglingsalter bevorzugt. Die Zahl der Fälle sinkt nachher rasch, vom 11.—13. Jahre an soll sie wieder an steigen (Bohn).

Moro und Kolb fanden den Beginn am häufigsten im dritten Lebensmonat. Von 241 Spitalfällen bei Kindern (Wyß) fielen 59 + 27 aufs erste, 26 + 17 aufs zweite, 18 + 16 aufs dritte, 11 + 12 aufs vierte Lebensjahr, wobei die erste Ziffer jeweils Knaben, die zweite Mädchen bedeutet. Bei den Ekzemen von Erwachsenen läßt sich viel häufiger als bei den Kindern eine auslösende Ursache (siehe unten) nachweisen.

3. Geschlecht.

Bei den Kindern zeigt sich eine deutliche Bevorzugung der Knaben, die am meisten ausgesprochen ist im Säuglingsalter, wie die oben angeführte Statistik von Wyß ergibt. Moro und Kolb fanden $^2/_3$ Knaben. Das Überwiegen des männlichen Geschlechtes könnte, soweit es die Erwachsenen betrifft, bei denen man es fast durchweg angegeben findet, zum Teil aus den überwiegenden schädlichen äußeren Einflüssen sich erklären (Gewerbeekzeme). Bei den Knaben ist kein Grund ersichtlich. Wir können nur darauf hinweisen, daß bei sehr vielen Krankheiten gerade in den ersten Jahren die Morbidität bei Knaben größer ist, wodurch der Geburtenüberschuß an Knaben schon am Ende des ersten Lebensjahres verloren geht.

4. Hautpigmentation.

Blonde pigmentarme Individuen besitzen im allgemeinen eine zartere, reizbarere Haut als die Brünetten, so daß sich daraus ein Überwiegen der Fälle von Ekzem bei ihnen erklärt. So wurde neulich auch von Moro und Kolb statistisch festgestellt, daß die meisten Säuglinge mit Ekzem weiße Haut, hellblonde Haare und hellblaue Augen hatten.

5. Neuropathie, Nervensystem.

Viele Ekzemkranke zeigen ausgesprochene Zeichen von Neuro-(Psycho-)pathie, wobei von vornherein es nicht feststeht, inwiefern diese

Neuropathie Folge der lästigen Krankheit ist oder bereits eine Teilerscheinung der zugrunde liegenden Konstitutionsanomalie. Die Franzosen sind geneigt, gewisse nervöse und neuropathische Erscheinungen als einen essentiellen Anteil des Arthritismus aufzufassen (Neuro-Arthritismus), was schon daraus hervorgeht, daß eine große Reihe mehr oder weniger rein nervöser Störungen hierher gerechnet werden.

Czerny findet die exsudative Diathese und somit auch das Ekzem häufig bei den Kindern von neuro- und psychopathischen Eltern. Nach seiner Auffassung (Monatsschrift für Kinderheilk. 7. 1908) findet sich Neuropathie bei den Kindern gerne mit exsudativer Diathese kombiniert; letztere heilt oft nur bei Besserung der ersteren. Nervöse Eltern machen ihre (exsudativen) Kinder leicht nervös, aber exsudative Diathese und Neuropathie sind nicht obligat miteinander verbunden. Vom Zustande des Nervensystems hängt es ab, ob der Juckreiz bei Ekzem stark oder schwach ist, ebenso ob zu einer Bronchitis sich Asthma hinzugesellt oder nicht.

Für die Anschauung von Czerny, daß die Psychopathie nur ein fakultativer, akzessorischer Bestandteil der exsudativen Diathese und damit des Ekzems ist, spricht der Umstand, daß in gutsituierten Kreisen, bei verwöhnten Kindern, in der Umgebung ängstlicher Eltern, entschieden nervöse Symptome stärker hervortreten. Dafür sprechen auch meine eigenen Beobachtungen und diejenigen von Comby[43]), daß das bronchiale Asthma in den obern Schichten der Bevölkerung relativ viel häufiger bei und nach Ekzem sich einstelllt, als bei Proletarierkindern.

Gleichwohl sind auch Anzeichen dafür vorhanden, daß bei exsudativer Diathese die Neuropathie häufig angeboren ist und den manifesten Erscheinungen vorausgeht, lange bevor schlechte Erziehung und die Nervosität der Umgebung auf das Kind abgefärbt haben können. So gehen häufig den Ekzemen des jüngeren Säuglings Schreckhaftigkeit und Unruhe, erhöhte Reflexe voraus; starker Juckreiz kann wochenlang vorhanden sein, bevor das Ekzem sich entwickelt.

Der objektive Zustand des peripheren Nervensystems bietet des fernern auch bei latenter Diathese, also z. B. lange vor und nach dem Erscheinen eines Ekzems, Erscheinungen, die für eine primäre Veränderung des Nervensystems sprechen, und ein disponierendes Moment abgeben.

Nach Moro besitzen die Ekzemkinder eine erhöhte Vasomotorenerregbarkeit, die sich darin äußert, daß 80% der Kinder mit Ekzem oder nach überstandenem Ekzem auf Trockenbohrung mit dem Pirquetschen Impfspatel auf der Brusthaut eine traumatische Reaktion (Erythem oder Papel) ergaben. In 32 Proz. war diese Probe sehr stark positiv. In gleicher Weise deutet Moro den Umstand, daß exsudative Kinder auf Vaccination oft besonders stark reagieren und eine Neigung zu Serumkrankheit aufweisen. Ähnlich kann man die Neigung der exsudativen Naturen zu Strophulus und Urticaria erklären.

Besonders hoch schätzt Kreibich die Bedeutung der Vasomotoren für die Entstehung des Ekzems ein und baut eine ganze Theorie dar-

auf. Das Ekzem, sagt er, ist der Typus einer vasomotorischen Reflexneurose, ausgelöst durch einen Reiz, der im Unterschied zu andern zu vasomotorischen Veränderungen führenden Reizen als für eine bestimmte Haut ekzematophorer bezeichnet werden muß. Er bezeichnet vasomotorische Veränderungen und mit ihnen die Entzündung als einen Reflex, entstanden durch Reizung an irgend einer Stelle der afferenten Nervenbahn. Die Reizung kann peripher und zentral erfolgen, die Reize können mechanische, thermische, urticarielle, ekzematophore, elektrische und toxische sein. Der Reflex, der meistens zentral sein dürfte, antwortet mit allen Formen der vasomotorischen Erregung und mit allen Formen der Entzündung.

Die Theorie von Kreibich hat starken Widerspruch erfahren, erklärt aber befriedigend viele sonst schwerverständliche Punkte in der Pathogenese des Ekzems. Bei Skabies lassen sich nicht sämtliche Efflorescenzen auf die Milbe zurückführen, sonst würde Skabies nicht nach blosser Behandlung der Prädilektionsstellen heilen. Es müssen also die sensiblen Erregungen, die von den Parasiten ausgehen, durch das Jucken die Haut in einen Zustand versetzen, demzufolge sie Kratzen und Efflorescenzen hervorbringen, die entzündlicher Natur sind und die morphologisch gewöhnlich zwischen Ekzemknötchen und Urticaria papulosa stehen.

Durch seine Vasomotorentheorie will Kreibich auch erklären, warum z. B. bei Verschlechterung eines Ekzems am Fuße Gesichtsekzem auftreten kann. Es gibt nach ihm keine absoluten ekzematophoren Reize, Sonnenlicht kann gleichzeitig Ekzem und Erythem hervorrufen, ebenso Quecksilber. Die Ekzemreize bewirken Spätreflexe, die sich langsam einschleichen.

6. Die Stoffwechselstörungen können zum Teil den Anspruch erheben, disponierende Momente zu sein. Auf dem Dermatologenkongreß zu Berlin 1904 wurden die Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Stoffwechselstörungen durch 4 Referenten (v. Noorden, Bulkley, Crocker und Jadassohn) eingehend besprochen und besonders durch Jadassohn einer erschöpfenden Kritik unterzogen. Kürzlich hat Bloch dieselben in diesen Ergebnissen (Band 2) ausführlich behandelt.

Die Ansichten divergieren außerordentlich. Die deutschen Forscher verhalten sich im ganzen sehr skeptisch gegenüber den vielfach behaupteten Beziehungen zwischen Ekzem und den Stoffwechselstörungen im engeren Sinne (Gicht, Diabetes, Adipositas).

Jadassohn[92]) erklärt ein gichtisches Ekzem für sehr fraglich und lehnt auch eine spezifische Form von Ekzem bei Gicht, wie sie Ehrmann, Garrod, Mracek behaupten, ab. Bei Adipositas erklärt sich die Disposition zu Ekzem aus der Reibung und der Hyperidrosis. Auch Bloch findet keinen deutlichen Zusammenhang zwischen Gicht und Ekzem, aber Gicht und Diabetes machen sicher Dermatosen. Die Haut der Gichtiker zeigt auch sonst eine ausgeprägte Reizbarkeit und reagiert stark auf äußere Schädlichkeiten (z. B. Teer, Chrysarobin), und ebenso auf

innere Jodbehandlung. Französische und besonders englische Autoren behaupten, daß die Gicht eine sichere und hauptsächliche Ursache von Ekzem sei. So will Garrod bei 47 Proz. seiner Gichtkranken Ekzeme gesehen haben, die gelegentlich statt eines Gichtanfalles auftraten. Bulkley rechnet von 4000 Fällen von Ekzem, die er beobachtet hat, gut 30 Proz. zu den gichtischen und erklärt auch Diabetes, Fettsucht, Skrofulose als sichere Ursache. Wo liegt die Wahrheit? Die englischen Autoren nehmen es offenbar mit der Diagnose Gicht relativ leicht. Andererseits muß man berücksichtigen, daß die Gicht in England sehr viel häufiger ist als in Deutschland, wo sie aber in den letzten 20 Jahren entschieden zunimmt.

Vorausgesetzt, daß wirklich ein besonders häufiges Auftreten von Gicht neben Ekzem festgestellt würde, bleibt noch zu entscheiden, ob das Ekzem die Folge von Gicht ist, und ob nicht beide Affektionen gleichen Ursprungs sind. Dies ist die Anschauung vieler Franzosen, die Gicht und Ekzem gemeinsam auf den Arthritismus zurückführen. Comby u. a. glauben, daß schon der Arthritismus des Kindes echt gichtischer Natur sei und wollen das durch Urinuntersuchungen beweisen, die besonders viel Harnsäure ergeben haben. Es kann aber diesen Untersuchungen keine Beweiskraft zuerkannt werden und wären dazu neue vollständige Stoffwechseluntersuchungen mit Bestimmung der Ein- und Ausfuhr nötig. Goeppert bestreitet mit Recht die Annahme, daß das starke Urinsediment ohne weiteres als gichtisch betrachtet wird.

Am ehesten spricht eine neuliche Beobachtung von Uffenheimer für die Möglichkeit von engeren Beziehungen. Er fand bei einigen älteren Kindern mit Neuroarthritismus, daß sie nicht den normalen Typus der Harnsäureausscheidung boten, sondern den verzögerten, wie er Gichtkranken eigen ist. Entschieden abzulehnen ist der Versuch Combys[39]), eine besondere Form des Kinderekzems als arthritisch und eben in seinem Sinne als gichtisch charakterisieren zu wollen.

Über weitere Beziehungen zwischen Ekzem und Stoffwechselstörungen vergleiche unter den auslösenden Ursachen Seite 349.

Zu den disponierenden Momenten, die mit Stoffwechselstörungen in Beziehung stehen, ist die Adipositas sehr deutlich in jener Form, die man als pastösen Habitus bezeichnet und die sich beim Kinde so häufig findet. Dabei ist Überfütterung im Spiele, aber nicht jede Überfütterung führt zu Fettleibigkeit und pastösem Habitus. Es muß also hier eine besondere Konstitutionsanomalie bestehen (Status lymphaticus), die allerdings durch einseitige und übermäßige Fütterung unterstützt wird.

Naturgemäß sind die Stoffwechselstörungen der Organe mit innerer Sekretion, die in den letzten Jahren so ungeahnte Bedeutung erlangt haben, auch auf ihren eventuellen kausalen Einfluß gegenüber dem Ekzem zu prüfen. Von klinischen Tatsachen ist vielleicht bemerkenswert, daß bei gewissen Frauen das Auftreten von Ekzem oft ein sicheres Zeichen von Gravidität ist (Veiel), ebenso sollen einzelne Frauen bei

der Menstruation oft Ekzem bekommen, woraus sich möglicherweise eine Beziehung zu den Keimdrüsen ergibt.

Bei Myxidiotie findet sich bisweilen ein seborrhoisches Ekzem auf dem behaarten Kopf, auch auf den Wangen, ein Verhalten, auf das neuerdings Rogaz hinweist und das ich bestätigen kann, ein Ekzem, das auf Schilddrüsentherapie verschwindet (Rogaz). Parhon und Ureche[145]) geben an, daß Insuffizienz der Schilddrüse eine Prädisposition zu Ekzem bedinge, die durch mangelhafte Kalkablagerung verursacht werde.

H. und L. Hirschfeld fanden erhöhten Gehalt an vasokonstringierenden Substanzen im Serum von Kindern mit Ekzem, was möglicherweise eine Verstärkung der Nebennierenfunktion bedeutet.

Bei der nahen Beziehung von Ekzem zum Status lymphaticus sei erwähnt, daß bei dieser Konstitutionserkrankung von mehreren Autoren Störungen von Organen mit innerer Sekretion angenommen werden. Schon 1896 fand Svehla, daß wäßriges Thymusextrakt des Menschen und gewisser Tiere, bei Hunden intravenös injiziert, Pulsbeschleunigung macht, auch Senkung des Blutdruckes, die bis zu Herzstillstand führen kann. Er glaubt den sog. Thymustod auf Hyperthymisation zurückführen zu können, eine Ansicht, die auch Escherich[53]) als möglich erschien. Auch Hart glaubt neuerdings wieder, daß Thymushyperplasie zur Anhäufung toxischer Stoffwechselprodukte im Organismus führen kann. Jedenfalls besteht die sehr bemerkenswerte Tatsache, daß auch Erwachsene mit persistierendem Thymus eine unverkennbare Neigung zu plötzlichem Tod besitzen (nach Kropfoperation bei Basedow, im Beginn der Chloroformnarkose usw.). Hier ist jeder Zweifel an der Beziehung des plötzlichen Todes zur großen Thymus, resp. zu damit verbundenen anderweitigen noch unbekannten Störungen, ausgeschlossen, wogegen die große Thymus eines Kindes mit Status thymicolymphaticus an sich viel weniger sicher zum plötzlichen Tod in Beziehung gebracht werden darf, da die Thymus beim Kinde schon physiologischerweise sehr groß sein kann. Der Status thymico-lymphaticus, der zu der hypoplastischen Konstitution Bartels gehört, ist selbst anatomisch noch ungenügend erforscht. Die Diagnose bietet im Leben große Schwierigkeiten (Neußer). Vielleicht bestehen dabei auch Beziehungen zu den Keimdrüsen.

Wiesel hat beim plötzlichen Tod im Status lymphaticus eine Hypoplasie des chromaffinen Systems gefunden und glaubt, daß bei Mangel des blutdrucksteigernden Sekrets schon unbedeutende Schädigungen zu Gefäßlähmung und zu Tod führen können. Für nahe Beziehungen zwischen Status lymphaticus und den Nebennieren spricht der Befund von Hedinger, daß bei Addisonscher Krankheit häufig ausgeprägter Status lymphaticus besteht.

Aus allem ergibt sich, daß wir nichts Sicheres wissen über eventuelle Beziehungen von Drüsen mit innerer Sekretion zum Ekzem, daß aber verschiedene, speziell klinische Tatsachen darauf hinweisen, daß vielleicht solche im Spiele sind, wobei Schilddrüse, Thymus, Keim-

drüsen, Nebennieren am ehesten ins Auge zu fassen sind. Der unverkennbare Einfluß der mangelnden Schilddrüsenfunktion auf die Haut bei Myxödem würde eine Disposition zu Ekzem begreiflich erscheinen lassen.

Die stärkere Disposition des Kindes gegenüber dem Erwachsenen zu Ekzem erklärt sich zum Teil ohne weiteres aus dem Charakter der kindlichen Haut. Die Haut ist an sich zarter, dünner, gegen Schädlichkeiten empfindlicher und weniger widerstandsfähig. Die stärkere Blutzufuhr und die lebhafte Tätigkeit der Talgdrüsen überschreiten leicht die Norm und machen zu Entzündung geneigt.

B. Auslösende Ursachen.

Unter den **auslösenden Ursachen** des Ekzems gibt es eine Reihe mit unverkennbarem Einfluß, wogegen andere unsicher und wieder andere höchst fraglich sind.

1. Äußere auslösende Ursachen.

a) Mechanische, chemische, thermische Schädlichkeiten, welche die Haut direkt betreffen.

Von mechanischen Insulten, welche die Haut betreffen, werden Reiben, Kratzen und Scheuern oft beschuldigt. So einfach es auf den ersten Blick erscheinen mag, zu entscheiden, welche Rolle z. B. das Kratzen in der Entstehung des Ekzems einnimmt, so schwer ist in Wirklichkeit die Frage.

Eine Reihe von Autoren, wie Hebra, Brocq, Neisser, Riehl geben an, durch Irritation und Kratzen allein Ekzem veranlassen zu können, andere, wie Besnier, Rona, Török bestreiten dies. Besonders die Experimente von Török und Rona sprechen gegen einen selbständigen Einfluß des Kratzens. So gelang es Török nicht, durch Reiben der Haut Bläschenbildung und andauerndes Nässen hervorzurufen. Selbst auf der ekzematösen Haut, wo das Reiben Nässen hervorrief, hing der Grad des Nässens nicht bloß vom Grade des Insultes, sondern vom Zustande der Gefäße ab.

Nach klinischen Beobachtungen glaube ich, daß diejenigen Autoren recht haben, die angeben, daß nur bei bestehender Disposition Kratzen, Reiben, Scheuern zu Ekzem führen. (Rona behauptet, daß Kratzen allein nicht einmal bei Prädisponierten Ekzem veranlaßt.) Man kann aber häufig beobachten, daß ein bestehendes Ekzem sich verschlimmert, wenn neue Herde auftreten, wenn man die Kinder am Kratzen nicht hindert. Bindet man dagegen die Hände fest, so treten oft keine neuen Stellen auf. Bei allem ist nicht außer acht zu lassen, daß der Juckreiz in der scheinbar unveränderten Haut oft dem Ekzem längere Zeit vorangeht und somit das Kratzen auf keine normale Haut trifft.

Von chemischen Schädlichkeiten bestehen eine Unmenge (siehe bei Riecke), so Quecksilber, Jodoform, gewisse Raupen, Primeln,

Hopfenblütenstaub usw., die gelegentlich Ekzem hervorrufen. Immer jedoch sind die Verhältnisse so, daß die einen Individuen empfänglich sind, andere absolut nicht, so daß das Zustandekommeu also eine Disposition des Organismus oder der Haut voraussetzt. In vielen Fällen ist schwer zu entscheiden, ob es sich um eine Dermatitis oder um ein echtes Ekzem handelt. Oft verhält es sich so, daß die gleiche Noxe bei Nichtdisponierten, wenn sie stark genug oder lang genug einwirkt, zu einer Dermatitis führt, die dann nach Aussetzen der Schädlichkeit rasch abheilt, während sie bei Disponierten zu länger dauerndem Ekzem führen kann.

Häufiges Baden und Waschen, die Anwendung von scharfen Seifen können bei Disponierten Ekzem auslösen, indem sie die Haut ihres normalen schützenden Fettgehaltes berauben, sofern diese Schädigungen genügen, das Ekzem auszulösen.

Unreinlichkeit, scharfe Sekrete (Schweiß, Erbrechen, Diarrhoe, cystitischer Urin) veranlassen oft Ekzem und Eczema intertrigo. Gerade der so häufige Intertrigo zeigt uns aber, wie sein Zustandekommen nicht so sehr durch die äußere Schädlichkeit allein (Urin, Stuhl, Schweiß) bedingt ist, als durch die Disposition. Es gibt viele Individuen, die nur durch anhaltendes Liegen in zersetztem Urin und diarrhoischem Stuhl Intertrigo bekommen und sofort auf reinliche Pflege abheilen, wogegen andere Individuen auf jeden dünnen Stuhl hin, ja ohne nachweisbare Ursache erkranken und trotz sorgfältiger Pflege schwer zu heilen sind und oft rezidivieren. Gewöhnlich bestehen bei den letzteren Individuen gleichzeitig früher oder später Anzeichen von exsudativer Diathese, die man allerdings oft suchen muß (Landkartenzunge, unbedeutende Rhagaden an der oberen Ohrfalte).

In vielen Fällen ist die Art der einwirkenden Schädlichkeiten eine kombinierte, wo chemische, mechanische Momente usw. nebeneinander bestehen. So bei den Stichen durch Insekten (Flöhe, Läuse, Krätzmilben). Bei diesen Parasiten erkennt man am besten, wie sehr die Wirkung durch den individuellen Charakter der Haut bedingt ist. Bei normaler Haut kommt es bei Läusen und Krätzmilben nur zu unbedeutender umschriebener Irritation, die mehr oder weniger proportional geht der Menge der Parasiten, der von diesen direkt veranlaßten Läsionen und der Intensität des Kratzens. Bei disponierten Individuen, so besonders bei bestehender exsudativer Diathese, auch wenn diese bis dahin völlig latent verlief, bringt die Invasion von Läusen oder von Krätzmilben häufig ein ausgedehntes Ekzem zustande, das große Ausdehnung erlangen kann und speziell bei Krätze auch Gegenden befällt, die absolut frei sind von Krätze selbst und das die Abtötung der Krätzmilben lange überdauern kann. Es ist dies ein schlagender Beweis, wie groß gerade hier der Einfluß der Disposition ist.

Unter den calorisch-aktinischen Schädlichkeiten wäre das Sonnenlicht hervorzuheben. Bei den in der Neuzeit viel gebräuchlichen Sonnenbädern beobachtet man bei geringer Einwirkung nur eine kurz oder langsamer vorübergehende Hyperämie, in stärkeren Fällen

eine ausgesprochene Entzündung. Dabei kann man öfters beobachten, daß diese Entzündung bei den einen Individuen den Charakter einer, wenn auch heftigen, so doch rasch ablaufenden Dermatitis zeigt, bei anderen den eines eigentlichen Ekzems (Eczema solare), das längere Zeit zur Abheilung braucht, oder sogar einen selbständigen Charakter annehmen kann, also Disposition vorhanden.

b) Parasitäre Ursachen. Groß und viel umstritten ist die Bedeutung der Bakterien, die auf dem internationalen Dermatologenkongreß in Paris 1900 eine eingehende Diskussion veranlaßten. Unna vertrat damals[183]) und später den Standpunkt, daß das Ekzem eine parasitäre Krankheit sei und gab an, als Erreger gewisse Kokkenarten nachgewiesen zu haben, wobei er sich auf ausgedehnte histologische und bakteriologische Untersuchungen stützte. Mit den von ihm als Erreger angesprochenen Bakterien, die er Morokokken benannte und rein züchtete, glaubte er Ekzem vom Menschen auf Tiere übergebracht zu haben. Er unterschied so zwei verschiedene Ekzemkokken, den Erreger des erysipelatösen und des papulo-vesiculösen (echten) Ekzems. Das histologische Bild beim Tiere war das des echten Ekzems, beim Menschen war das klinische Bild, das er auf Verimpfung mit Ekzemkokken erhielt, charakteristisch. (Wir sehen hier ganz ab von jener Hautaffektion, die Unna als Eczema seborrhoicum bezeichnet, aber selbst vom gewöhnlichen Ekzem abtrennt.

Die Auffassung von Unna stieß schon im Anfang auf Widerspruch und wurde auch in der Folgezeit nur von wenigen geteilt; sie entbehrt auch der Beweiskraft. Bereits auf dem Dermatologenkongresse 1900 wurde die Auffassung von Unna von den meisten Fachgenossen abgelehnt. Veillon, Besnier, Frédéric, Jadassohn, Neisser u. a. fanden die primären Ekzemblasen steril, wenn auch alle Forscher zugeben, daß eine sekundäre Infektion außerordentlich häufig, ja fast die Regel ist und daß diese Sekundärinfektionen gewöhnlich durch Staphylokokken veranlaßt sind. Es wurde durch Sabouraud nachgewiesen, daß die Morokokken Unnas nichts anderes sind als Staphylokokken. Die Ekzemblase kann aber auch steril bleiben (Besnier).

Genaue Untersuchungen machte Frédéric. Er fand häufig den Staphylococcus aureus, albus, albus cereus, aber auch häufig den Streptococcus (17 mal in 27 Fällen von Ekzem). Frédéric trennt genau die artifizielle Dermatitis vom Ekzem, wobei aber die Bakteriologie wie die Klinik oft keine scharfe Unterscheidung gestatten. Wie beim Ekzem, so fand er oft auch bei artifizieller Dermatitis sterile Efflorescenzen, so selbst den Pustelinhalt bei Krotonöldermatitis steril, auch bei Jodoformdermatitis, die häufig als Ekzem diagnostiziert wird.

Neißer gibt an, daß die Staphylokokken sich ohne vorbereitende äußere Schädlichkeit nicht ansiedeln können und nur dann zu entzündungserregender Wirkung gelangen, wenn durch stärkere Hyperämie und Transsudation ihre Vermehrung begünstigt wird. Er hält die Mitwirkung der Staphylokokken für das Zustandekommen und den

Verlauf der ekzematösen Affektion für eine sehr weitgehende, obschon die andern äußern und innern Faktoren eine große, vielleichst die größte Bedeutung haben für das Entstehen und den klinischen Verlauf des Ekzems.

Weitere eingehende Untersuchungen stammen von Veiel. Er untersuchte überwiegend Fälle von nässendem und krustösem Ekzem und fand die Staphylokokken (meist aureus, seltener albus, sehr selten citreus) gewöhnlich in Reinkultur. Diese Ekzemkokken bildeten fast stets, wie die eigentlichen Eiterkokken, Hämolysine im Gegensatz zu den Kokken der normalen Haut. Die Prüfung auf Agglutination nach Kolle und Otto ergab positives Ergebnis bei den Ekzemkokken, genau wie bei den Eiterkokken, negatives bei den Staphylokokken der normalen Haut. Veiel faßte darum die Staphylokokken des chronischen Ekzems als identisch auf mit den Eiterkokken, und als verschieden von den Staphylokokken der normalen Haut. Im Gegensatz zu Scholtz und Raab, Unna u. a. gelang es Veiel nie, mit Staphylokokken ein chronisches Ekzem zu erzeugen. Veiel lehnt einen spezifischen Erreger des Ekzems ab, glaubt aber, daß die Staphylokokken eine gewisse Bedeutung für die Entwicklung und das Fortbestehen des Ekzems haben, wenn sie auch ätiologisch keine entscheidende Rolle spielen. In den frühen Stadien des Ekzems fand er Reinkulturen, später fast Reinkulturen von Staphylokokken.

Für nahe Beziehungen der Staphylokokken sprechen auch weitere serologische Untersuchungen. Bruck und Hidaka fanden, daß Ekzemseren meist einen höheren Agglutinationstiter besaßen gegenüber Staphylokokken als Normalseren, ebenso war der Antilysingehalt größer. Bender, Bockhart und Gerlach fanden am Menschen, daß Staphylokokken kein Ekzem machen, dagegen Staphylokokkentoxine, die als feuchtwarme Verbände auf die Haut appliziert wurden, nachdem Bockhart schon gefunden hatte, daß das Ekzem durch eine infektiöse Entzündung der Oberhaut infolge von Staphylokokken erzeugt ist, wobei die Staphylokokkentoxine zuerst sterile Bläschen machen.

Das Ergebnis aller vorliegenden Untersuchungen geht dahin, daß sich beim Ekzem sehr häufig Bakterienarten, hauptsächlich Staphylokokken finden, die von den meisten Autoren als Sekundärinfektion aufgefaßt werden, und das wohl sicher mit Recht. Die ätiologische Bedeutung, die ihnen Unna u. a., auch die letztgenannten drei Autoren, zuschreiben, läßt einen überzeugenden Beweis vermissen. Dagegen geht aus den serologischen Untersuchungen so viel mit Sicherheit hervor, daß die Beziehungen zwischen Ekzem und Staphylokokken sehr häufige und enge sind. Darin sind alle Kliniker einig, daß die Infektion des Ekzems mit Staphylokokken von großer Wichtigkeit ist für den Verlauf und die Schwere des Ekzems. Bis zu einem gewissen Grade kann man darum sagen, daß die Staphylokokken beim Ekzem eine ähnliche Rolle spielen wie die Streptokokken beim Scharlach, die auch nicht als Erreger anzusehen sind, aber oft ausschlaggebend für den Verlauf auftreten. Es sind allerdings die Beziehungen beim Ekzem

nicht so feste, sozusagen obligatorische, wie bei Scharlach, und scheinen neben Staphylokokken noch andere Bakterien (Streptokokken) eine Rolle zu spielen.

Auch die rein klinische Beobachtung, speziell beim Kinde, lenkt uns darauf hin, die Bakterien als sekundär und fakultativ anzusehen. So macht z. B. Czerny mit Recht darauf aufmerksam, daß das Ekzem lange als unscheinbare Rauhigkeit und Röte der Wangen bestehen und so ablaufen kann und erst durch hinzutretende Infektion den schweren Charakter annimmt. Wenn wir hier den Bakterien nur eine sekundäre Rolle zuschreiben können, so soll damit nicht gesagt sein, daß bei starker Disposition nicht eine Bakterieneinwirkung genügt, um zur Ekzematisation zu führen. Diese Möglichkeit ist natürlich zuzugeben.

Endlich gibt es eine große Zahl von Störungen der Ernährung und der Innervation der Haut, auch ausgesprochene Hautkrankheiten, die zu Ekzem führen können. Man hat diese als präekzematöse Dermatosen bezeichnet.

2. Innere auslösende Ursachen*).

Während wir bei den auslösenden Ursachen, die auf die Haut einwirken, eine ganze Reihe treffen, die unverkennbar zur Ekzematisation führen können, so geraten wir bei den inneren Ursachen in ein sehr unsicheres Gebiet, wo Behauptungen und Hypothesen einen breiten Raum einnehmen, positiven Angaben ebensoviele Negationen entgegenstehen und unsere tatsächlichen Kenntnisse verschwindend klein sind.

Außerordentlich groß ist die Zahl der Autoren, die angeben,

daß Dyspepsien, Magendarmstörung, Diätfehler

zu Ekzem führen können. Wir nennen hier nur Besnier, Brocq, Comby, Marfan, von Düring, Rey, Rille, Ashby, Bulkley und Crocker. Überzeugende Beweise werden aber nirgends gegeben, wenn auch öfters zeitliches Zusammentreffen besteht, wobei noch die Möglichkeit zu erwägen ist, ob nicht Darmstörung und Ekzem von der nämlichen Ursache herstammen, oder ob nicht das Ekzem die Darmstörung hervorgerufen hat. Bei der außerordentlichen Häufigkeit der Magendarmaffektionen, sowohl wie des Ekzems im Kindesalter, ist es nicht verwunderlich, daß gerade hier die Störungen der Verdauung besonders angeklagt werden, aber immer nur auf Grund von Hypothesen. Auch der Erfolg der Behandlung spricht nicht zugunsten dieses Zusammenhanges. Zudem sieht man ja gerade viele Ekzeme beim Eintritt von Diarrhoe verschwinden. Die von Rey als günstig gepriesenen Darmspülungen bei Kinderekzem scheinen weiterhin keine Bestätigung gefunden zu haben.

---

*) In den meisten Darstellungen werden die hier aufgeführten Ursachen bei den eigentlichen inneren (disponierenden) Ursachen aufgeführt. Es ist dies unrichtig, da sie auf eine Stufe zu stellen sind mit den äußeren auslösenden Ursachen.

Es ist wertlos, hier auf Einzelheiten näher einzutreten. Wir müssen uns aber nach allem der behaupteten Abhängigkeit des Ekzems von Magendarmaffektionen skeptisch gegenüberstellen und können dem Ausspruch von Jadassohn[92]) beipflichten, daß die Durchsicht der Literatur hier deprimierend wirkt.

Es lag nahe, den vermuteten Zusammenhang zwischen Magendarmerkrankungen und Ekzem auf dem Wege der Bildung pathologischer Stoffwechselprodukte, durch

intestinale Intoxikation

zu erklären. Tatsächlich sprechen die meisten Autoren, welche die Magendarmaffektionen als ursächlich ansehen, diese Pathogenese an (Besnier, Comby, Ehrmann, Combe und viele andere). Wenn sie dabei von intestinaler Autointoxikation sprechen, so ist dieser Ausdruck hier oft nicht am Platze, da sie dabei nicht nur schädliche Stoffwechselprodukte im Auge haben, die der Organismus bei seinem Lebensprozesse selbst erzeugt, sondern auch an eine Intoxikation oder Infektion der Nahrung exogener Art denken.

Nach Analogie der Urticaria, die augenscheinlich oft durch Nahrungsmittel oder Arzneimittel hervorgerufen wird, war diese Entstehungsart des Ekzems plausibel und dem Verständnis nahegerückt. Aber der Beweis steht noch aus, so daß die skeptische Stellung vieler Autoren (Jadassohn, Bloch, Ullmann, Salomon und von Noorden, Blaschko) vollberechtigt ist. Wir selbst vermissen auch in der Literatur noch den Beweis dieser Genese, der doch nicht schwer fallen sollte bei der ungeheuren Häufigkeit des Ekzems einerseits und der Magendarmstörungen andererseits. Die angenommene Gärung will Comby auf Magendilatation zurückführen. Combe und andere nehmen eine Vermehrung der Ätherschwefelsäuren im Urin und des Harnindoxils an infolge von Darmfäulnis, was aber von anderer Seite keine Bestätigung fand. Die abnormen Stoffwechselprodukte, die bei Darmgärung und Fäulnis entstehen, brauchten übrigens nicht direkt Ursache der Hautaffektion abzugeben, sondern sie könnten nur eine Umstimmung des ganzen Körpers oder bloß der Haut bewirken, so daß nun die Haut auf Reize anders reagiert. Ein sicheres solches Beispiel stellt die enterogene Cyanose dar, die sicher auf intestinaler Autointoxikation beruht, wo alle Symptome auf Milchdiät verschwinden (siehe bei Bloch).

Solange noch exakte Beweise ausstehen, haben wir aber keine Berechtigung, die so vielfach supponierten Beziehungen zwischen Ekzem und enterogener Intoxikation anders als hypothetisch aufzufassen, wobei die Möglichkeit derselben nicht geleugnet werden soll.

Am ehesten noch wären bestimmte Beziehungen zwischen Ekzem und Obstipation anzuerkennen, insofern diese Zustände häufig zusammentreffen (Bohn u. a.), wobei man auch an eine toxische Wirkung resorbierter Stoffe gedacht hat. Meist handelt es sich bei Kindern aber darum, daß einseitige übermäßige Milchdiät sowohl zu Ekzem führt als zu Obstipation (Seifenstühle).

Viel feststehender sind unsere Kenntnisse über den

Einfluß der Ernährung auf das Ekzem,

der beim Kinde viel augenfälliger ist als beim Erwachsenen, wie denn überhaupt am kindlichen Organismus disponierende und auslösende Ursachen, ebenso die (alimentäre) Therapie stärkeren Ausschlag geben. Es deutet schon der alte Name Milchschorf oder Milchgrind darauf hin, daß die frühere Generation richtig die große Bedeutung der Milch für das Zustandekommen des Ekzems erkannt hat. So finden wir auch schon bei Henke (1809) sehr zutreffend die Angabe, daß der Milchgrind von einem Überfluß der Nahrungsstoffe entsteht, durch Übermaß und zu nahrhafte Beschaffenheit der Milch. Jörg (1826) sieht den Milchschorf am häufigsten bei vollsaftigen dicken Säuglingen; er sucht die Ursache in einer zu üppigen und reichlichen Ernährung.

Später hat Bohn mit besonderem Nachdruck auf Fettsucht und Überfütterung beim Kinde hingewiesen, Tatsachen, die der Kenntnis vieler Ärzte verloren gingen (Unna leugnet den Einfluß der Diät). In Frankreich wurde der Ernährung stets eine große Bedeutung zuerkannt. So stellen Marfan[123]) und Besnier Überfütterung mit Milch, sowohl Frauen- als Kuhmilch, als wahrscheinliche Hauptursache des Ekzems hin. Comby beschuldigt neben der künstlichen Ernährung die Überfütterung mit Frauenmilch und zu fetter Milch, und glaubt, wie Budin, daß falsche Ernährung der Amme (viel Alkohol, Fleisch, Gewürze) schädigend wirke. Quillier gibt an, daß zweimal das Ekzem eines Kindes wieder erschienen sei, als die Mutter wieder anfing Bier zu trinken. Als die Perioden der Mutter wieder eintraten, erschienen neue Schübe von Ekzem bei den Kindern. In Deutschland hat in neuerer Zeit vornehmlich Czerny die Schäden „kräftiger Kost“ und zu reichlicher Milchnahrung betont.

Während der behauptete Einfluß der Ernährungsart der Amme auf das Ekzem noch weiteren Tatsachenmaterials bedarf, übrigens durch Vermehrung des Fettgehaltes der Milch bei reichlicher Ernährung wohl erklärlich ist, besteht für den Beobachter kein Zweifel, daß Art und Menge der Nahrung des Kindes einen weitgehenden Einfluß auf das Zustandekommen und die Heilung des Ekzems ausüben. Beim Erwachsenen ist dieser Einfluß weniger deutlich.

Vor allem wirkt einseitige und überreichliche Milchernährung beim Kinde schädlich, sowohl an der Frau als bei Kuhmilch. Das häufigere Vorkommen von Ekzem bei Flaschenkindern erklärt sich zum Teil ungezwungen daraus, daß es hier leichter und müheloser zur Überfütterung kommt als bei der Brust. Wir können die Angaben von Budin nicht bestätigen, daß künstliche Ernährung mit unverdorbener Kuhmilch bei Vermeidung von Überfütterung nicht zu Ekzem führt, da ja die Nahrung nur ein Faktor ist und es bei ausgesprochener Disposition trotz rationeller Ernährung zu Ekzem kommen kann. Die hohe Bedeutung der Milch geht schon daraus hervor, daß bei Eintritt der gemischten Kost (zweites Jahr) die meisten Ekzeme von selbst verschwinden.

Neben der Milch besonders schädlich wirken Eier (Czerny), nach Feer auch Fleischbrühe. Günstig wirkt knappe Nahrung an sich, speziell Beschränkung der Milch, Ergänzung durch Mehle in mäßigen Mengen, reichlich Obst und Gemüse. Es bleibt noch unsicher, worin die Schädlichkeit der Milch beruht. Finkelstein[59]) sucht sie in starkem Salzgehalt, Feer[57]) in der Verbindung von reichlichem Gehalt an Salzen und gleichzeitig an Fett.

Die Überfütterung an sich wirkt entschieden schädlich und auslösend. Dabei ist es nicht gleichgültig, nach welcher Richtung Überfütterung besteht. Milch-Eiernahrung wirkt schädlicher wie vorwiegende Mehlüberfütterung. Häufig führt die Überfütterung zu Fettleibigkeit, speziell zu pastösem Habitus und macht in letzteren Fällen jene Form von Ernährungsstörung oder Stoffwechselanomalie deutlich, die ausgesprochen (siehe oben) begünstigend auf die Ekzematisation wirkt.

Seit in den letzten Jahren die Bedeutung der Überfütterung und der Nahrungsart für die Ekzematisation wieder mehr gewürdigt wurde, ist ihre Rolle oft auch zu hoch eingeschätzt worden. Es muß darum hier betont werden, daß es häufig zu Ekzem kommt bei Kindern, die richtig ernährt und in keiner Weise überfüttert sind.

Nicht ohne Interesse ist vielleicht eine Beobachtung von Heubel, wonach ein Säugling jeweilen Ekzem bekam nach Genuß von Milch bei starker Salzzugabe zum Futter der Kühe.

Auch beim Tiere ist ein Einfluß der Nahrung auf die Haut festgestellt worden. Maurel (bei Bloch) erzeugte bei Meerschweinchen durch stark stickstoffhaltige Nahrung und Verminderung des Wassers einen juckenden Hautausschlag.

Infektionskrankheiten.

Häufig beobachtet man, daß bei einer akuten Krankheit und Infektion ein bestehendes Ekzem abblaßt und vorübergehend verschwindet. Dies findet seine natürliche Erklärung zum Teil in der veränderten Blutverteilung (z. B. bei Pneumonie), oder in schweren Säfteverlusten (bei Darmstörungen). Mit Unrecht hat man früher hier von Metastasen gesprochen.

Wichtiger ist hier der Hinweis, daß nach gewissen akuten Infektionskrankheiten Ekzeme so häufig zum Ausbruch gelangen, oder sich verschlimmern, daß ein Zufall ausgeschlossen ist. Besonders zu nennen sind hier die Masern (Comby, Henoch), dann auch Varicellen, nach denen ich, wie Henoch, häufig Ekzem sah (Henoch macht auch Scharlach namhaft). Deutlich ist ebenso der Einfluß der Vaccination, der von Marfan, Besnier, Comby u. a. hervorgehoben wird, nach der oft ein Ekzem zum ersten Male auftritt oder ein bestehendes sich verschlimmert oder verallgemeinert. Czerny[49]) gibt für die exsudative Diathese im allgemeinen an, daß die ersten Zeichen oft nach der Vaccination sich einstellen. Bekannt ist die Neigung gewisser Formen von kindlicher Tuberkulose zum sogenannten skrofulösen Ekzem.

Rachitis.

Die ungemeine Häufigkeit dieser Krankheit in den Jahren, wo auch das Ekzem am verbreitetsten auftritt, macht es ohne weiteres verständlich, daß man öfters an einen Zusammenhang gedacht hat (Crocker, Jadassohn). Neuerdings wird dies auch von Stöltzner behauptet, der eine Häufung der Fälle von Kinderekzem im Winter und Frühjahr angibt und dies in Zusammenhang mit der Häufigkeit der Rachitis in jener Jahreszeit bringt. Wir selbst halten ein zufälliges Zusammentreffen mehr für wahrscheinlich. Dabei spielen oft gemeinsame ursächliche Momente mit (überreichliche einseitige Milchernährung).

Die Dentition

findet man häufig als auslösendes oder verschlimmerndes Moment für das kindliche Ekzem angeführt (Marfan, Jarisch, Henoch, Bulkley, Rogaz und viele andere). Es ist dabei offenbar der prinzipielle Standpunkt des Autors für die jeweilige Stellungnahme maßgebend, denn nirgends wird uns ein Tatsachenmaterial zur Begründung geboten. Andere Autoren, wie Comby, Czerny, lehnen einen Einfluß ab. Ich selbst habe nie eine Einwirkung der Zahnung gesehen und verhalte mich darum ablehnend. Erst kürzlich habe ich dargetan*), wie das häufige zeitliche Zusammentreffen von Störungen mit Zahndurchbruch fälschlich ätiologische Beziehungen annehmen läßt. (Im Alter der Zahnung fallen nach einer einfachen Wahrscheinlichkeitsberechnung mehr wie ein Viertel von sämtlichen Störungen in den Zeitpunkt des Zahndurchbruches.) Darum kann ich auch die Richtigkeit der Henochschen Angabe nicht anerkennen, der jeweilen beim Durchbruch einer Zahngruppe Ekzem an den Wangen auftreten sah.

3. Verhältnis der disponierenden zu den auslösenden Ursachen.

In vorstehendem wurde ausgeführt, daß die Ekzematisation meist als das Resultat zweier kombinierter Faktoren aufzufassen ist. Der eine (disponierende) beruht in einer bis dahin häufig schlummernden, meist angeborenen Anlage, die erst in Erscheinung tritt, wenn von seiten der Haut, des Darmkanals (?), des Stoffwechsels gewisse, uns in ihrem Wesen meist noch unbekannte auslösende Schädigungen (zweiter Faktor) hinzutreten.

Es ist nun wichtig, diese gegenseitigen Verhältnisse möglichst genau kennen zu lernen. Denn es ist klar, daß, je stärker der eine Faktor ist, um so schwächer nur braucht der andere zu sein. Die vorhandene Diathese bleibt nun häufig völlig latent oder verrät sich doch nur dem aufmerksamen Beobachter, bis eine auslösende Ursache in Aktion tritt. Diese zweite Ursache ist uns oft offenkundig (Ernährung, Salben, Hautumschläge). Je nachdem nun diese zweite Ursache als sehr unbedeutend oder sehr kräftig erscheint, werden wir

*) Gibt es eine erschwerte Zahnung als Krankheitsursache im ersten Kindesalter? Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1911. Nr. 25.

die disponierende Ursache einschätzen. Bei sehr starker Diathese werden natürlicherweise geringfügige sekundäre Momente zur Ekzematisation genügen, bei schwacher Diathese werden kräftige und anhaltende sekundäre Momente erforderlich. Reagiert z. B. ein Kind erst auf andauernde Mästung und nach Ausbildung eines starken Panniculus mit Ekzematisation, so werden wir die Diathese als unbedeutend einschätzen. Bildet sich dagegen die Ekzematisation schon in den ersten Lebenswochen, oder entsteht sie schon nach einem feuchten Umschlag, der Intertrigo nach einem einzigen dünnen Stuhle, so müssen wir sie als sehr beträchtlich annehmen. Nun treffen wir beim Kinde ungemein häufig Fälle von Ekzem, wo wir eigentlich gar keine auslösende Ursache auffinden können. Hier müssen wir annehmen, daß die Diathese sehr mächtig ist, also die Dominante bildet. Beim Erwachsenen sind diese Fälle wesentlich seltener; hier können wir als Dominante häufiger eine provozierende Schädlichkeit nachweisen. Es ergibt sich daraus, daß die Diathese beim Kinde im allgemeinen viel stärker ist und sich mit zunehmendem Alter abschwächt, womit ja auch die abnehmende Zahl der Fälle von Ekzem im Einklang steht.

Klinische Formen des Ekzems.

Es ist hier nicht beabsichtigt, eine umfassende Darstellung zu geben; ich möchte mich darauf beschränken, einige Formen des kindlichen Ekzems und verwandte Krankheitszustände zu besprechen, die besonderes Interesse bieten.

Die Seborrhoea sicca des behaarten Kopfes findet sich auch beim gesunden jüngeren Säuglinge regelmäßig in geringem Maße. Beim exsudativen Kinde ist sie stärker; es läßt sich im allgemeinen kaum sagen, wo die Norm aufhört und wo das Krankhafte anfängt, das aber sicher da vorhanden ist, wo die Seborrhoe sehr deutlich und hartnäckig auftritt, oder wo sich gar Rötung der Kopfhaut darunter einstellt.

Beim Kinde ist ein akutes und anfallsweises Auftreten des Ekzems häufiger als beim Erwachsenen, es kommt öfters zu allgemeiner Ausdehnung und zu wiederholten Schüben und Rezidiven, selbst nach jahrelangen freien Intervallen. Der Kopf ist der Prädilektionsort. Die Hautveränderungen sind so wechselnd und selbst beim gleichen Kinde so schwankend, daß eine systematische Einteilung auf die größten Schwierigkeiten stößt.

In der Praxis lassen sich jedoch mit Vorteil nach Marfan[123]) und Feer[67]) beim Säuglinge zwei Haupttypen unterscheiden, die zwar fließende Übergänge zeigen und die selbst beim gleichen Individuum ineinander übergehen können.

1. Das nässende krustöse Kopfekzem.

Es handelt sich meist um fette oder pastöse, oft blühende Kinder. In der Regel nimmt der Ausschlag seinen Ausgang vom starken Gneis des Schädels und führt rasch zu einer nässenden, dickborkigen, eitri-

gen, zusammenhängenden Decke des behaarten Kopfes, die sich über Ohren und Wangen ausdehnt. Oft beginnt auch das Ekzem mit einer unscheinbaren Rauhigkeit der Wangen. Nase, Mund und Conjunctiven bleiben regelmäßig verschont. Der Ausschlag kann auf den Kopf beschränkt bleiben oder auch die Hände, Hals, Arme, Rumpf und Beine beteiligen, aber in weniger starker Form als papulo-pustulöses Ekzem oder in zerstreuten, nässenden oder fettig borkigen Feldern. Stets aber ist der Kopf am meisten befallen oder war am meisten befallen und beherrscht das klinische Bild.

Diese Form von Ekzem entwickelt sich vorwiegend bei (Milch-) überfütterten, häufig konstipierten Kindern. Hereditäre Anlage wird oft vermißt. Man bezeichnet diese Form des Ekzems auch als seborrhoisches Ekzem, da es fast regelmäßig den Ausgang von der Seborrhoe des Kopfes nimmt. Die Heilung macht sich oft spontan am Ende des ersten Lebensjahres beim Übergang zur gemischten festen Kost, zur Zeit, wo die Milchzufuhr eine erhebliche Einschränkung erfährt.

2. Das disseminierte trockene Ekzem.

Es findet sich fast ausschließlich bei künstlich genährten Säuglingen oder in späteren Altersstufen. Überfütterung ist öfters, aber durchaus nicht immer vorausgegangen. Die Kinder sind blaß und welk. Es besteht meist eine chronische Ernährungsstörung, die zu ungenügender Körperzunahme oder zur Gewichtsabnahme bis zu schwerer Atrophie führt. Bisweilen ist eine chronische Darmstörung vorhanden, wobei Diarrhöe häufiger wie Verstopfung vorliegt.

Dieses Ekzem ist im ganzen viel unscheinbarer als die erste Form. Es besteht aus zerstreuten trockenen, roten, schuppenden, infiltrierten Inseln, auch aus kleinen papulösen oder pustulösen Herden, die über den ganzen Körper zerstreut sein können. Die übrige Haut ist blaß, trocken und schilfernd. Die Neigung zum Nässen ist gering. Der behaarte Kopf ist wenig beteiligt, jedenfalls nicht in großen zusammenhängenden Flächen, und bietet nicht das imposante Bild, wie die erste Form, wie überhaupt die ganze Erkrankung der Haut weniger auffällig erscheint. Häufig sind Intertrigo und Rhagaden der Gelenkbeugen vorhanden. Der Ausschlag entwickelt sich langsam und ist sehr hartnäckig. Comby[39]) und Leullier bezeichnen eine ähnliche Form als arthritisch und halten sie für echt gichtischer Natur und wollen im Urin übermäßig Harnsäure und harnsaure Salze gefunden haben, ohne daß sie überzeugende Beweise ihrer Anschauung erbracht hätten. Eine unrichtige oder übermäßige Ernährung fehlt oft bei dieser zweiten Form, die Diathese muß demnach sehr stark sein. Marfan sieht diese Form besonders bei unregelmäßiger Ernährung mit schlechter, nicht sterilisierter Milch und spricht von Autointoxikation von seiten des Darmes. Nach Feer entwickelt sich dieses Ekzem auch bei sorgfältiger Ernährung und bei unzersetzter Milch.

Im Laufe der Zeit oder bei eintretender Ernährungsstörung geht oft die erste Form in die zweite über. Übergänge und Mischformen

von seborrhoischem „Milchgrind" und dem trockenen disseminierten Typus sind demnach nicht selten. Mit zunehmendem Alter überwiegt mehr und mehr der disseminierte Typus, so daß Kopfekzeme nach dem zweiten oder dritten Jahre nur ausnahmsweise mehr auftreten.

Eine besondere Form ist das

skrofulöse Ekzem.

Schon seit langem haben die Autoren ein skrofulöses Ekzem aufgestellt. Dasselbe befällt besonders das Gesicht, und zwar die Übergangsstellen der Haut zur Schleimhaut an Augen, Nase, Mund und Ohren. Die meist damit verbundene Keratitis phlyctaenulosa, die bestehende Rhinitis, Otitis, Halsdrüsenschwellung, die verdickte Oberlippe geben das wohlbekannte Bild der skrofulösen Physiognomie. Auffällig ist das Zurücktreten des Juckreizes (Unna). Wenn auch von klinischer Seite (Heubner u. a.) oft eine bestehende tuberkulöse Infektion der betreffenden Individuen hervorgehoben wurde, so ist doch das Ekzem nicht (bacillär-)tuberkulös (Jadassohn[93]).

Das richtige Verständnis wurde erst durch die allgemeine Einführung der cutanen Tuberkulinprobe gebracht. Dabei hat sich herausgestellt, daß tatsächlich sozusagen alle Individuen mit skrofulösem Ekzem und skrofulöser Physiognomie eine positive Reaktion ergeben, auch wenn keinerlei spezifisch tuberkulöse Affektion sich nachweisen läßt. Wir können nun die Skrofulose, resp. das skrofulöse Ekzem am besten als die Kombination der lymphatischen (exsudativen) Diathese mit Tuberkulose ansehen, was in der Literatur zuerst durch Moro[131]) und Escherich[54]) scharf zum Ausdruck gebracht wurde. Es handelt sich aber nicht um eine bloße Addition von Gesichtsekzem und Tuberkulose, sondern das Ekzem erhält unter dem Einfluß der tuberkulösen Infektion des Organismus einen veränderten Charakter, der ihm ein spezifisches Aussehen aufprägt, eben das, was man als skrofulös bezeichnet.

Bei der lymphatischen Konstitutionsanomalie setzt die tuberkulöse Infektion und Allergie eine besondere Überempfindlichkeit der Integumente und Schleimhäute gegen äußere Schädlichkeiten, speziell gegen das Toxin des Tuberkelbacillus, darum reagieren die Skrofulösen besonders stark auf cutane Tuberkulinproben. Vielleicht sind auch in den Sekreten bei Skrofulose (Nase, Augen) Spuren dieser Tuberkulotoxine enthalten, so daß man die verdickte Oberlippe als Reaktion auf ein solches Nasensekret auffassen könnte (Pfaundler).

Das skrofulöse Ekzem, von Escherich als skrofulöser Oberflächenkatarrh oder Skrofulid benannt, ist in seinem vom gewöhnlichen Ekzem abweichenden Charakter pathognomonisch für die Skrofulose, d. h. für die Kombination von Tuberkulose mit Lymphatismus. Weist es schon an sich, durch seine besondere Lokalisation mitten im Gesichte, Differenzen vom einfachen Ekzem auf, so wird diese Differenz durch die Rhinitis, durch die verdickte Oberlippe, die Conjunctivitis phlyctaenulosa, noch deutlicher gemacht. Im übrigen finden sich

naturgemäß bei dem skrofulösen Ekzem manche Übereinstimmungen mit dem gewöhnlichen Ekzem, auf Grund der gemeinschaftlichen Basis der lymphatischen Diathese. So fand Hirschfeld fast stets ausgesprochene Eosinophilie des Blutes dabei (im Gegensatz zu Helmholz), die bei Abheilung des Ekzems zurückging wie beim gewöhnlichen Ekzem.

Auffälligerweise ist die Skrofulose selten bei gutsituierten und gutgepflegten Kindern, obschon wir hier häufig ihre beiden Komponenten, die exsudative Diathese und die Tuberkulose, einzeln finden. Es ist dies ein Punkt, der wenig berücksichtigt wird. Bei den Kindern des Proletariats kommt also noch ein weiterer Faktor dazu, der die Entwicklung der Skrofulose begünstigt; ich suche ihn in dem Schmutz und in der Unreinlichkeit und möchte damit die Experimente von Rosenhauch (siehe unten) in Zusammenhang bringen und den Schmutz als den Träger der im Experimente nötigen Staphylokokken ansehen.

Besonders charakteristisch ist als selten fehlendes Begleitsymptom des skrofulösen Gesichtsekzems eine Conjunctivitis, und dies in der Form der phlyctänulären Conjunctivitis, mit Sitz der Phlyctänen am Limbus der Cornea. In zweifelhaften Fällen wird stets eine vorhandene Phlyctäne den Ausschlag geben, um ein Ekzem als skrofulös zu erkennen.

Die hohe Bedeutung der Phlyctänen für die Diagnose der Skrofulose und des skrofulösen Ekzems nötigt uns, hier etwas näher auf dieselben einzugehen.

Früher wurde die Phlyctäne immer als ein Symptom der Skrofulose aufgefaßt, zu einer Zeit, wo man das einfache Ekzem ebensowohl dazu rechnete, wie das eigentlich skrofulöse Ekzem (also dasjenige auf tuberkulöser Basis), eine Vermischung, die endlose Verwirrung stiftete und die Czerny veranlaßte, die nicht tuberkulöse Form der Skrofulose als exsudative Diathese abzutrennen. Nachdem nun aus dem Rahmen der alten Skrofulose das einfache konstitutionelle Ekzem reinlich von dem skrofulösen Ekzem geschieden ist, gilt es, neuerdings die Stellung der Phlyctäne zu untersuchen und festzustellen, ob sie ihren Ursprung der exsudativen Diathese, der Tuberkulose oder erst der Kombination dieser beiden Krankheitszustände, also der Skrofulose in modernem Sinne verdankt?

Czerny rechnet die Phlyctäne zu den Symptomen der exsudativen Diathese. Horner und Michel hatten sie schon früher als Ekzem der Conjunctiva (Conjunctivitis eczematosa) bezeichnet, obzwar außer Michel niemand anatomisch ein Bläschen gefunden hat. Mit diesen Anschauungen stehen aber die meisten neueren Beobachtungen im Widerspruche. In erster Linie ist es auffällig, daß gerade im Säuglingsalter, wo das Ekzem am häufigsten ist, aber noch sehr wenig Kinder tuberkulös infiziert sind, wir fast nie Phlyctänen zu sehen bekommen. Gerade beim jüngeren Kinde ist die intakte Conjunctiva inmitten des schwer mit Ekzem besetzten Gesichtes recht auffällig.

Der Bau der Phlyctäne zeigt epitheloide Struktur und Riesenzellen und erinnert dadurch durchaus an den Tuberkel, wenn auch die Tuberkel-

bacillen und Verkäsung nicht gefunden wurden. Ebenso verhält sich die Phlyctäne, die nach Conjunctivalprobe mit Tuberkulin entstanden ist, ebenso das Knötchen der Haut nach der Moroschen Salbenreaktion. Bei Kindern mit Phlyctänen fiel die cutane Tuberkulinprobe in 88 Proz. (Weekers, 58 Fälle), in 96 Proz. (Rosenhauch, 50 Fälle), in 89 Proz. (Ayreux, 170 Fälle), in 75—80 Proz. (A. Leber und Hentschey), in 70 Proz. (Igersheimer, 152 Fälle), positiv aus (nach Igersheimer). Dabei war die Pirquetisierung oft nur einmal ausgeführt worden. Moro[196]), Hamburger[197]) und Feer[58]) haben nur in verschwindend seltenen Fällen Phlyctänen gesehen, da wo die Tuberkulinprobe nicht positiv war, sonst fast stets nur im Gefolge der Skrofulose. Bei diesen seltenen Fällen, wo die Tuberkulinprobe negativ ausfällt, ist zu bedenken, daß nicht allzu selten auch Fälle von sicherer Tuberkulose erst nach mehrmaliger, speziell subcutaner Probe eine Reaktion ergeben. Fernerhin können kleine Infektionsherde der Conjunctiva phlyctänenähnliche Knötchen hervorrufen (Feer).

Daraus geht das Eine mit großer Sicherheit hervor, daß weitaus die meisten Kinder, wenn nicht alle, mit phlyctänulären Erkrankungen tuberkuloseinfiziert sind.

Fernerhin wichtig erscheint hier der Hinweis, daß nach der conjunctivalen Tuberkulinprobe bei Tuberkulösen, speziell skrofulösen Individuen, nicht selten Phlyctänen im betreffenden Auge auftreten.

Es gelang Rosenhauch, bei tuberkulösen Tieren durch Einführung von Staphylococcus aureus in den vorher gereizten Bindehautsack Phlyctänen zu erzeugen, die histologisch genau menschlichen Phlyctänen entsprachen, ebenso bei gesunden Tieren nach subcutaner Tuberkulininjektion und Einführung von Staphylokokken in den Bindehautsack. Dagegen gelang es nicht, Phlyctänen zu erzielen bei gesunden Tieren bloß nach Einführung von gelben Staphylokokken in den Bindehautsack, ebenso nicht bei tuberkulösen Tieren, wenn keine pathogenen Bakterien, vor allem keine gelben Staphylokokken in die Bindehaut eingeführt waren oder vorher schon da waren.

Nach den klinischen und experimentellen Ergebnissen halte ich mich für berechtigt, **alle Phlyctänen als tuberkulotoxische Produkte** aufzufassen; es scheint höchst unwahrscheinlich, daß die exsudative Diathese ohne Tuberkulose solche hervorzubringen vermag. Wo sich aber die Tuberkulose mit exsudativer Diathese in einem Individuum vereint, sind die Chancen für das Auftreten von Phlyctänen groß, da bei der Skrofulose eine Tuberkulinüberempfindlichkeit der Haut und der Conjunctiva besteht.

Im Gegensatz zu der hier vertretenen Auffassung stehen hauptsächlich mehrfache Mitteilungen von Schütz und Videky. Diese Autoren glauben, daß es zwei Arten von Phlyctänen gibt, solche, die ein Symptom der exsudativen Diathese sind und solche, die der Ausdruck der tuberkulösen Intoxikation sind. Trotz des großen Materials wirken aber ihre Ausführungen für mich nicht überzeugend, besonders da die Autoren sagen: Der größere Teil der exsudativen phlyctänulären Fälle gibt auch

die Tuberkulinreaktion, woraus auf eine stattgefundene bacilläre Infektion mit oder ohne tuberkulöse Veränderung, aber nicht auf den tuberkulösen Charakter geschlossen werden kann. Schütz und Videky halten die tuberkulöse Grundlage einer Phlyctäne dann für erwiesen, wenn innerhalb von 5 Tagen auf eine Tuberkulininjektion eine Herdreaktion erfolgt.

Der Intertrigo

findet sich ungemein häufig im Säuglingsalter, später nur selten mehr, und bildet ein Hauptsymptom der exsudativen Diathese. Naturgemäß kann sich auch bei normaler Konstitution auf grobe äußere Ursachen hin (spritzende, saure Stühle, anhaltendes Naßliegen, Unreinlichkeit) ein solcher einstellen. Im übrigen ist er aber geradezu ein Prüfstein auf exsudative Diathese. Sieht man auch bei sorgsamer Pflege schon auf einzelne diarrhoische Stühle oder ohne nachweisbare Ursache Intertrigo sich einstellen, so wird man in der Annahme von exsudativer Diathese selten fehl gehen und meist auch andere Anzeichen finden. Besonders charakteristisch für die Diathese sind intertriginöse Stellen anderer Lokalisierung, da wo keine gröberen Schädigungen wie Urin oder Stuhl einwirken, so in den Inguinal-, Axillar- und Halsfalten, besonders auch hinter den Ohren. Bei fetten Kindern beschränkt sich der Intertrigo meist auf die genannten Falten und die Gegend der Nates.

Bei chronisch ernährungsgestörten Kindern mit saurer Diarrhoe entwickelt sich häufig, von der Natesgegend ausgehend, ein ausgedehnter Intertrigo, der bis zu den Fersen hinuntersteigt und bis zum Nacken hinaufreicht. Dabei hat man im allgemeinen mehr das Bild einer Dermatitis, selten das eines deutlichen Ekzems (**intertriginöses Ekzem**). Für den Ungeübten wird oft das Bild der Erbsyphilis vorgetäuscht, wobei speziell die Rhagaden am Anus und die glänzenden Fußsohlen irreführend wirken (Erythème syphiloide postérosive der Franzosen). Die schwache Beteiligung der vorderen Körperfläche, das Fehlen von sicher luetischen, das Vorhandensein ekzematöser Stellen, die rasche Besserung auf Behandlung der Dyspepsie führen bald zur richtigen Diagnose.

Die Stellung des Intertrigo im nosologischen System ist noch schwankend. Nach dem klinischen Befunde, der oft die Grundtypen der Ekzemefflorescenz vermissen läßt, würde man besser wohl von Dermatitis intertriginosa sprechen, als von Eczema intertrigo. Es ist ohne weiteres klar, daß da, wo die konstitutionelle Grundlage fehlt, anhaltende Diarrhöen, Unreinlichkeit usw. zu einer Dermatitis, nicht aber zu Ekzem führen werden.

Als Erythrodermia desquamativa

hat Leiner vor 4 Jahren „eine eigenartige universelle Dermatose bei Brustkindern“, eine sehr prägnante Hautaffektion des Säuglings beschrieben, die man früher als Eczema seborrhoicum universale oder Eczema squamosum oder als Seborrhoea universalis benannt hatte. Sie betrifft ganz

überwiegend zarte untergewichtige Brustkinder der ersten drei Monate, die schlecht genährt sind und an Verdauungsstörungen leiden. Die Hauptsymptome sind eine ungewöhnlich starke Seborrhoea sicca des behaarten Kopfes, eine starke Rötung der ganzen Körperhaut mit groblamelliger Desquamation. Die Kinder gehen häufig zugrunde, was ich mit Leiner bestätigen kann. Zuerst rechnete Leiner die Affektion zum seborrhoischen Ekzem, sodann hielt er es für richtiger, sie den primären exfoliativen Erythrodermien einzureihen, ausgehend von einer Intestinal-Autointoxikation. Moro rechnet die Krankheit zum Gebiete des Intertrigo (die meisten Fälle beginnen als Intertrigo) und bezeichnet sie als eine universelle Dermatitis ex intertrigine mit ausgesprochenem Status seborrhoicus auf exsudativer Grundlage. Auch mir scheint es sicher, daß man die Krankheit als exsudativer Natur ansehen muß, indem ich bei drei Fällen, die in Heilung ausgingen, einen kontinuierlichen Übergang in das gewöhnliche Ekzem, mit Rhagadenbildung an den Ohren und Ekzeminseln am Rumpfe beobachtete*). Moro sah einige Male Landkartenzunge, Strophulus, einmal Milchschorf der Wange nachfolgen. Auch Brandweiner und Bloch[15]) sind geneigt, die Affektion den Ekzemen zuzurechnen. Während nach Leiner die Haut histologisch die für das Ekzem charakteristischen Verhältnisse, speziell die Spongiose vermissen läßt, konnte Schmorl[190]) in einem Falle keinen Unterschied gegen das Ekzem auffinden. Immerhin rechtfertigt der eigenartige Charakter, der für denjenigen, der die Affektion einmal gesehen hat, einen zweiten Fall sofort wieder erkennen läßt, die besondere Benennung. Vom gewöhnlichen Intertrigo unterscheidet sich die Krankheit durch die weit stärkere Ausbreitung der „Erythrodermie“ und durch die anhaltende Neigung zu großlamelliger Abschuppung. Die Unterscheidung von Dermatitis exfoliativa ist nicht schwer, ebenso nicht von Pemphigus neonatorum.

Der konstitutionelle Charakter des Leidens ergibt sich schon daraus, daß Leiner dasselbe bei vier Geschwistern auftreten sah (davon ein Zwillingspaar). In meinen Fällen waren die Brustkinder ganz überwiegend, wenn auch nicht so sehr wie bei Leiner. Auffallend war mir einige Male, daß mit der raschen Abheilung des Ausschlages eine äußerst profuse, zum Tode führende Diarrhöe einsetzte. Wie beim Ekzem erwies sich mir die fettarme Ernährung (entrahmte Milch, Buttermilch), in einem Falle die entrahmte Frauenmilch als günstig. Die vorteilhafte Einwirkung von Mehlnahrung hat schon Leiner angegeben. Man muß an die Möglichkeit denken, daß bei der krankhaften Konstitution der Haut die aus der Frauenmilch bei den dünnen Stühlen besonders reichlich gebildeten niederen Fettsäuren die Haut ungewöhnlich stark reizen.

Wir müssen hier auch kurz jene Hautaffektion berühren, die man gewöhnlich als

*) Einige Male fand ich auch ausgesprochene Eosinophilie (bis zu 35 Proz.) des Blutes.

Strophulus,

aber häufig auch als Zahnpocken, Lichen urticatus, Urticaria papulosa, Prurigo infantilis usw. bezeichnet, die im ersten Kindesalter sehr häufig ist und enge Beziehungen zum Ekzem besitzt. Es handelt sich dabei meist um harte, stark juckende, rötliche, akut auftretende Knötchen, die mit Vorliebe am Rumpf und an den Oberschenkeln auftreten, häufig auf einer roten Quaddel sitzen. Es ist fraglich, ob es sich dabei um eine einheitliche Krankheit handelt. Die Franzosen zählen die bekannte Affektion zum Arthritismus, Czerny zur exsudativen Diathese (er benennt sie Prurigo). Sicher ist, daß sie häufig früher oder später bei Kindern auftritt, die Ekzem haben (in 50 Proz. nach Moro und Kolb), so daß man sie nicht selten gleichzeitig neben Ekzem auf der Haut sieht.

Viel umstritten ist ihre Ätiologie. Die meisten Autoren gehen einig, daß die Dentition dabei nichts zu tun hat; sieht man die Eruptionen doch oft noch bis ins fünfte und siebente Jahr hinein erscheinen. Oft handelt es sich um fette, blasse, neuropathische Kinder, die Zeichen der exsudativen Diathese früher oder später aufweisen, häufig aber auch um gesunde Individuen. Viele Autoren geben an, oft Zuhammenhang mit Magendarmstörungen, Verstopfung usw. beobachtet zu haben (Bohn, Gebert, Galewsky[66]), Heubner, Zappert, Blaschko u. a.). Josef beschuldigt Eiweißfäulnis im Darm, Comby Autointoxikationen infolge von Magendilatation. Manche (Heubner, Czerny, Josef, Galewsky) beschuldigen den Genuß von Eiern und frischem Obst, eine Beobachtung, die ich oft bestätigen konnte. Dagegen muß festgestellt werden, daß es viele Fälle gibt, in denen keiner dieser Faktoren irgendwie nachzuweisen ist, und wo jahrelang Rezidive erfolgen, ohne daß man ein schädliches Agens dafür verantwortlich machen könnte (Kassowitz).

Ich glaube, daß es sich bei der vorliegenden Hautaffektion nicht um eine Krankheitsentität handelt, sondern um ein angioneurotisches Symptom verschiedener Ursache.

Meine persönlichen Beobachtungen führen mich darauf hin, wenigstens zwei Kategorien herauszuheben, für die man neben einer bestehenden Konstitutionsanomalie verschiedene Diätformen verantwortlich machen kann. Bei jüngeren Kindern im ersten bis dritten Jahr fand ich Strophulus häufig auftreten bei einseitiger Diät mit Milch und Eiern (dabei oft Verstopfung), wobei der Übergang auf gemischte Kost mit Gemüse und Obst Besserung zu bringen schien. Als Grundlage ergibt sich oft exsudative Diathese. In anderen Fällen, besonders bei älteren Kindern, war nicht zu verkennen, daß gerade der Genuß von gewissen Obstsorten in rohem Zustande die Eruption mit großer Regelmäßigkeit hervorrief. In diesen Fällen ist man veranlaßt, an einen anaphylaktischen Vorgang zu denken. Ich habe öfters den Versuch gemacht, dabei mit dem Saft der betreffenden Frucht eine Pirquetsche Hautreaktion auszulösen, immer mit negativem Ergebnis. Ich glaube, daß jedenfalls ein Teil der zuletzt angeführten Fälle von Strophulus ätiologisch aufzufassen ist, als eine toxische angioneurotische Dermatose intestinaler

Natur und damit gleichbedeutend ist mit gewissen Formen von Urticaria bei Erwachsenen, im Gegensatz zu welcher aber diese Form der Urticaria beim Kinde eine Urticaria papulosa (= Strophulus) ist, eine Form, die beim Erwachsenen meines Wissens kaum mehr vorkommt. Dabei ist allerdings der Charakter der Efflorescenzen kein so flüchtiger als beim Erwachsenen, sondern kann bis zu acht und mehr Tagen bestehen bleiben. Oft bestehen Anzeichen gesteigerter vasomotorischer Erregbarkeit, nicht aber solche der exsudativen Diathese, dagegen lassen sich diese Fälle in den weiteren Begriff des Arthritismus einreihen.

Begleitsymptome, einzelne Organe.

Haut und Schleimhäute.

1. Pruritus. Der Juckreiz ist außerordentlich verschieden, in einzelnen Fällen ist er ganz unbedeutend, in andern quälend und raubt nicht nur dem Patienten, sondern auch dem Pflegepersonal die Nachtruhe. Im allgemeinen sind trockene Ekzeme mehr juckend wie nasse. Czerny[45]) hebt hervor, daß das Jucken nicht so sehr vom Ekzem an sich abhängt, sondern vom Zustande des Nervensystems; wenn Neuropathie das Ekzem begleitet, so ist der Juckreiz heftig, fehlt eine solche, so ist das Jucken unwesentlich. Der Juckreiz erstreckt sich oft über die befallenen Herde hinaus. Häufig besteht auch ein präekzematöser Pruritus, welcher der Ekzematisation wochenlang vorausgehen kann. Man muß darum annehmen, daß auch in der scheinbar intakten Haut schon Veränderungen bestehen, die die Einleitung bilden.

2. Der Vasomotorenerregbarkeit der Haut hat in jüngster Zeit Moro beim Kinde besondere Aufmerksamkeit zugewendet, indem er Trockenbohrungen der Brusthaut mit dem Pirquetschen Bohrer ausführte. Er erhielt dabei bei Kindern, die an Ekzem litten oder gelitten hatten, in 80 Proz. positive, in 32 Proz. sehr starke Reaktionen.

3. Die Impetigination hängt von mehreren Momenten ab, wie am besten die Beobachtung am Kinde ergibt. Solange der Patient peinlich sauber gehalten wird und es nicht über eine gewisse Rauhigkeit und Rötung der Haut oder über Seborrhoe auf dem beharrten Kopfe hinauskommt, bleibt Eiter- und Pustelbildung lange oder ganz aus. Wo es aber zu stark nässender Eruption kommt, da sind die Umstände der Impetigination günstiger, die sich rasch und mächtig einstellt, wo Schmutz und mangelnde Pflege die Einschleppung und die Vermehrung der Eiterkeime (vor allem Staphylokokken) begünstigen. Es ist darum begreiflich, daß impetiginöse Ekzeme sich leichter und häufiger entwickeln bei schmutzigen Individuen als bei sorgfältig gepflegten.

4. Die Schleimhäute zeigen bei Ekzematikern oftmals Erkrankungen, wie bei der Aufzählung der Symptome des Arthritismus und der exsudativen Diathese schon bemerkt wurde.

Eine häufige und harmlose Erscheinung ist die Landkartenzunge, die schon von Besnier als Symptom des seborrhoischen Ekzems angegeben, von Comby mit Unrecht geleugnet wurde. Czerny hat sie als häufiges und wichtiges Symptom der exsudativen Diathese bekannt gemacht. Von der Richtigkeit seiner Angaben kann man sich leicht überzeugen. Lublinsky erklärt sie als eine ausgesprochene familiäre und erbliche Erscheinung bei Erwachsenen, ohne der exsudativen Diathese eine wesentliche Bedeutung zuzugestehen. Carow beobachtete die Landkartenzunge (in 299 Fällen) meist im Alter von 7—24 Monaten, selten nach dem 4. Jahre, ganz vorwiegend im 2. Jahre.

Ungemein häufig findet sich neben dem Ekzem eine Beteiligung der Respirationsschleimhäute, worauf die französischen Autoren seit langem aufmerksam gemacht haben. Alle Kinder mit exsudativer Diathese zeigen pathologische Erscheinungen der Luftwege, nur ein Teil solche der Haut. Katarrhe und Entzündungen der Nase, des Rachens, des Kehlkopfs, der Bronchien, Tonsillarhypertrophie, stellen sich häufig und hartnäckig in verschiedener Intensität ein.

Noch nicht abgeklärt sind

die Beziehungen von Ekzem zu Asthma.

Unbestritten ist eine besondere Neigung der Kinder, die Ekzem haben oder gehabt haben, zu asthmatischer Bronchitis. Wenn man überhaupt nachforscht, so ergibt sich, daß der größere Teil der Kinder, die späterhin einen asthmatischen Charakter der Bronchitiden aufweisen, früher an Ekzem gelitten haben. Der asthmatische Charakter hängt nach Czerny nicht von der exsudativen Diathese ab, sondern von der begleitenden Neuropathie.

Von mancher Seite wird angegeben, daß öfters Asthma und Ekzem alternieren (Brocq, Besnier, Comby), wobei Brocq annimmt, daß eine Fluxion sich bald nach der Haut, bald nach den Lungen hinwendet. Das vorliegende Material scheint mir noch ungenügend, um diese Auffassung sicherzustellen, obgleich auch mir solche Fälle vorgekommen sind. Auffällig ist öfters, daß die asthmatische Bronchitis erst einsetzt, wenn das Ekzem des Säuglings oder des jüngeren Kindes in Abheilung begriffen oder abgeheilt ist.

In engem Zusammenhange zum Asthma stehen die sogenannten **Metastasen**, d. h. innere Krankheiten, die mit dem Ekzem zeitlich alternieren oder sich an eine rasche Abheilung anschließen. In der älteren Literatur spielen die Metastasen eine große Rolle. Man stellte sich vor, daß die Haut als Ausscheidungsorgan funktioniert und daß durch das Ekzem schädliche Stoffe aus dem Körper entfernt werden (siehe bei Caspary). Französische Autoren haben an dieser Auffassung bis heute festgehalten (Gaucher, Brocq, Dupeyrac u. a.), wogegen die meisten deutschen Autoren (Neisser, Unna, Jadassohn) sie verwerfen, während andere wie Henoch, v. Düring geneigt sind, an die Metastasen zu glauben.

Bei der Häufigkeit des Ekzems ist es schwierig, hier eindeutige

Beobachtungen zu sammeln und Zufall und kausalen Zusammenhang zu unterscheiden. Wenn sich eine croupöse Pneumonie entwickelt, geht ein blühendes Ekzem oft sehr rasch zurück, ebenso sah ich ein Kopfekzem in 2 Tagen abheilen bei der Entstehung einer cerebrospinalen Meningitis. Hier wird heutzutage niemand mehr von Metastasen sprechen wollen, ebensowenig, wenn von den pyogenen Bakterien der Ekzematisation aus eine tödliche Sepsis entsteht und dabei das Ekzem zurückgeht. Aber auch bei Berücksichtigung dieser sämtlichen Momente bleibt noch eine Reihe von Tatsachen, die uns veranlassen sollten, nicht ohne weiteres die Metastasenlehre des Ekzems zu verwerfen, wenn es auch heute für unwissenschaftlich gilt, solche Ansichten zu äußern. Ohne mir ein Urteil zu erlauben, muß ich doch auf die merkwürdige Beobachtung hinweisen, daß nicht selten an den Rückgang eines Ekzems sich eine Bronchitis anschließt und rasch wieder verschwindet zur Zeit, wo das Ekzem wieder erscheint. Ähnliche Beobachtungen erwähnt Henoch bei der Pleuritis. Das gleiche, aber nicht so häufig, sieht man bei eintretender Diarrhöe, wo ja allerdings eine andere Auffassung meist näher liegt. Diese Erscheinungen sind nicht stets als zufälliges Zusammentreffen zu erklären und die sogenannten Metastasen (also hier die Bronchitis und die Enteritis) als das Primäre anzusehen, die durch Fluxion das Verschwinden des Ekzems verursachen. Zu den Metastasen gehört schließlich auch das Asthma, da wo es alternierend mit dem Ekzem auftritt. Wenn man sich vergegenwärtigt, daß im Verlaufe der Gicht beim Auftreten eines neuen Herdes ein alter rasch zurückgehen kann, so müssen wir auch die Möglichkeit zugeben, daß die sogenannten Metastasen des Ekzems eine noch unverstandene Eigentümlichkeit dieser Krankheit bilden.

Gewissermaßen als Übergangsform der Haut- zu den Schleimhautaffektionen findet sich neben Ekzem oft eine besondere Form von **Vulvitis**, die von den Franzosen als Teilerscheinung des Arthritismus, von Czerny als solche der exsudativen Diathese aufgeführt wird. Diese Vulvitis ist neben Intertrigo oder auch selbständig nicht selten und zeichnet sich gegenüber der gonorrhoischen Form durch unbedeutende dünne Sekretion aus, die Labien selbst können stark gerötet und verdickt sein.

In vielen Fällen von Ekzem, gleichzeitig, vorausgehend oder nachfolgend, beobachtet man **Darmstörungen** in Form von Dyspepsie oder Enteritis. Da bei dem banalen Charakter dieser Affektion eine Zusammengehörigkeit schwer festzustellen ist, zählte Czerny diese anfänglich nicht zu den Erscheinungen der exsudativen Diathese, wogegen die Franzosen sie als häufiges Symptom des Arthritismus und damit auch des Ekzems anführen, von der Dyspepsie bis zur Enteritis und zur Enteritis mucosa. Langstein sah öfters bei den verschiedenen Formen der exsudativen Diathese, auch bei Ekzem Darmstörungen und fand in den eitrigen Stühlen zahlreiche eosinophile Zellen, ein Befund, der allerdings am besten die Zugehörigkeit zu dieser Diathese beweist (siehe unten).

Beim Kopfekzem der Überfütterten besteht häufig Verstopfung. Bei dem trockenen disseminierten Ekzem finden sich häufig hartnäckige Darmstörungen, gewöhnlich diarrhoischer Art, die die Atrophie verstärken und zur Todesursache werden können. Hier ist die direkte Abhängigkeit vom Ekzem resp. von der exsudativen Diathese schwer zu beweisen, sicherlich sind sie oft sekundärer Natur. Auffällig sind profuse Diarrhöen, welche beim disseminierten und intertriginösen Ekzem der Atrophiker, auch bei Erythrodermia desquamativa oft in wenig Tagen zum Tode führen können.

Blut.

Für die Erwachsenen war schon lange bekannt (Neußer, Zappert u. a.), daß das Blut bei Ekzem oft eine beträchtliche **Eosinophilie** aufweist. Beim Säugling fand sie, soweit ich sehe, zuerst Langstein,[112]) der an vier Fällen von Ekzem Eosinophilie bis zu 33 Proz. nachwies (gesunde Säuglinge haben 2—3, höchstens 4 Proz.). Ebenso haben dann Rosenstern, Helmholtz und Hirschfeld bei Ekzemkindern Eosinophilie gefunden, Rosenstern 12mal bei 14 Kindern. Die Eosinophilie kann auch ganz fehlen und geht nicht parallel der Ausbreitung. Meist nimmt sie ab mit der Abheilung des Ekzems. Sie geht besonders auf Kosten der Neutrophilen. Helmholz fand bei skrofulösem Ekzem keine Eosinophilie und glaubt, daraus auf einen besonderen Charakter dieses Ekzems schließen zu dürfen. Hirschfeld fand hier aber ebensogut Eosinophilie.

Interessant ist es, daß Rosenstern unter 8 Brustkindern mit dyspeptischen Stühlen 4 fand mit Eosinophilie, 3 davon bekamen später Milchschorf. Es geht aus diesem und anderem hervor, daß die Eosinophilie kein Attribut ist des Ekzems, sondern der exsudativen Diathese überhaupt. Stäubli hat sogar eine eosinophile Diathese aufgestellt, die ungefähr mit der arthritischen identisch ist.

Der Kalkgehalt des Blutes ist nach Neurath unverändert.

Urin.

Im Urin sind bei Ekzem schon viele besondere Befunde erhoben worden, die aber wenig Anspruch auf Berücksichtigung verdienen, da sie sich oft widersprechen und zum Teil mit ungenügenden Methoden, großenteils ohne Berücksichtigung der Nahrung gemacht wurden.

So fand Borri bei Ekzem oft verminderte Acidität, Polano fast konstant vermehrte Acidität. Oftmals wird Vermehrung der Ätherschwefelsäuren angegeben, Gaucher und Demoulières geben Vermehrung der stickstoffhaltigen Extraktivstoffe an, einige Erhöhung der Toxizität des Urins, andere, wie Colombini, Verminderung des Uringiftes (siehe bei Riecke).

Comby und seine Schüler fanden bei Kindern Vermehrung der Urate und der Harnsäure, Gaucher und Demoulières normale Werte.

Wir wissen somit über das chemische Verhalten des Urins noch sehr wenig. Am ehesten findet vielleicht der Befund von Uffenheimer

hier Interesse, der bei einigen Kindern mit arthritischer Diathese (aber nicht mit Ekzem) den gleichen verlangsamten Ausscheidungstypus der Harnsäure fand, wie ihn die Gichtiker zeigen.

In bakteriologischer Hinsicht ist bemerkenswert, daß Charlotte Müller, die auf meine Veranlassung den Urin von Kindern mit eitrigem Ekzem untersuchte, öfters darin Staphylococcus aureus fand, hauptsächlich in fieberhaften Fällen, aber auch bei völligem Wohlbefinden, in Urinen, die weder Spuren von Eiweiß, noch cystische oder nephritische Formelemente aufwiesen. Man muß daraus schließen, daß der Staphylococcus aureus beim impetiginösen Ekzem oft ins Blut und von da in den Urin gelangt, ohne besondere krankhafte Erscheinungen auszulösen.

Über den

Stoffwechsel bei Ekzem

liegen bis in die jüngste Zeit wenig einwandfreie Untersuchungen vor.

Brocq und seine Mitarbeiter haben vergeblich Differenzen im Stoffwechsel nachzuweisen versucht. Czerny nimmt bei der exsudativen Diathese im allgemeinen eine Störung des Stoffwechsels an, sowohl bei der magern wie bei der fetten Form. Er vermutet einen kongenitalen Defekt im Chemismus des Körpers, hauptsächlich in den Geweben, die große Schwankungen im Wassergehalt ermöglichen.

Finkelstein nimmt an, daß es beim Säugling mit konstitutionellem Ekzem bei reichlicher Fettzufuhr zu erhöhter Salzretention komme gegenüber gesunden Kindern, daß er aber zu einem normalen, d. h. dem Fettansatz entsprechenden Ansatze einer größeren Menge von Mineralbestandteilen unfähig ist. So bleibe ein Teil der Salze frei, die Lymphströmung werde angeregt, es entsteht das Ekzem. Will man diesen schädlichen Teil ausschalten, so müsse man demnach die Mineralbestandteile vermindern und das Fett vermehren. Es fand auch L. F. Meyer bei einem Säugling mit Ekzem, daß er im Gegensatz zum Normalen bei Unterernährung eine stärkere Salzausschwemmung aufzuweisen schien, als ob er ein stärkeres Salzdepot besitze. Dementsprechend führt auch Fettzulage zu größerer Salzretention als beim physiologischen Kontrollkinde. Gestützt auf diese Annahme und Stoffwechselversuche ernährt Finkelstein[59]) die ekzemkranken Säuglinge mit salzarmer Kost (siehe unten). Bruck[31]) fand bei zwei ekzemkranken Säuglingen, daß bei Molkenernährung eine Salzretention stattfand, bei Ernährung mit der salzarmen Finkelsteinmilch eine Entsalzung des Organismus, konnte aber gegenüber dem normalen Kinde keine wesentlichen Differenzen im Salzstoffwechsel nachweisen.

Dagegen gelang es Freund, deutliche Abweichungen des Salz- und Wasserstoffwechsels beim ekzematösen Säugling aufzudecken. Er ernährte gesunde und 3 ekzematöse Kinder 3—4 Tage lang mit folgender Nahrung: im Liter 35 g Mondamin, 30 g Butter, 10 g Nutrose, 40 g Milchzucker, 3 g Chlornatrium (chemisch rein). Dabei zeigten die 3 Ekzemkinder eine rapide Zunahme unter deutlicher Ödembildung (sie erhielten 2—$2^1/_2$ g Chlornatrium im Tag). In allen Fällen erfolgte ein Verlust

an Gesamtasche. Die Chlorbilanz blieb bei den Kindern ohne nennenswerten Wasseransatz im Gleichgewicht, auch bei einem Ekzemkinde trotz Ödembildung, die andern zwei Kinder zeigten bedeutende Retention. Durchweg stark positiv, inmitten sonst negativer Mineralstoffbilanz, war dagegen in allen drei Ödemfällen die Natriumbilanz.

Für ein abnormales Verhalten des Wassergehaltes, resp. des Wasserstoffwechsels sprechen auch die Untersuchungen von Lust, der fast durchgängig bei fetten ekzematösen Säuglingen vermehrten Wassergehalt des Blutes (0,5 Proz.) fand, bei älteren Kindern noch in vermehrtem Maße.

Steinitz und Weigert untersuchten an einem jungen Brustkinde, das später Milchschorf bekam, den N- und Fettstoffwechsel. Gegenüber gesunden Brustkindern ergab sich erheblich schlechtere N- und Fettresorption. Dementsprechend war auch die Körpergewichtskurve nicht die eines gesunden Brustkindes, sondern trotz Angebot von reichlicher Frauenmilch sehr flach, stieg dann allmählich und nahm erst normalen Aufschwung bei Einleitung von Allaitement mixte.

Deutet dieser eine Versuch auf eine Störung im Fettstoffwechsel, so fand Aschenheim eine solche im Kohlehydratstoffwechsel. Bei lymphatischen Kindern, insbesondere solchen mit Ekzem, war die Assimilationsgrenze sehr herabgesetzt. Schon bei gewöhnlicher Nahrung schieden 80—85 Proz. von ihnen zeitweise Zucker aus (durch die Osozonprobe bewiesen). Sogar bei kohlehydratarmer Kost kam es unter Umständen zur Ausscheidung, oft wenn nur wenig mehr als 1 g pro Kilo Körpergewicht verabfolgt wurde (Karottensuppe).

Eine durch die physikalischen Verhältnisse der erkrankten Haut bedingte gesteigerte Wasserverdunstung durch die Haut fand Bieling bei Erwachsenen mit Ekzem. Die Verdunstung gegenüber den Gesunden (durchschnittlich 25 Proz.) stieg auf 35—53 Proz.

In einem Fall von Ekzem fand Linser die Wärmeabgabe vermehrt.

Von den

Komplikationen des Ekzems

seien nur wenige besprochen, die besonderes Interesse bieten.

Nephritis

findet sich nicht ganz selten neben Ekzem. Die Frage ist nur die, ob es sich hier um ein zufälliges oder ursächliches Zusammentreffen handelt, und im letzteren Falle, ob die Nephritis die Folge ist von Ekzem, oder das Ekzem die Folge von Nephritis.

Guinon und Pater beschrieben 3 Fälle von schwerer, einmal tödlicher hämorrhagischer Nephritis im Verlauf von impetiginösem Ekzem bei kleinen Kindern. Die Nephritis war infektiös, metastatisch (pyämischer Nierenabsceß), einigemal fanden sich Strepto- und Staphylokokken im Blute. Bruhns berichtet über 6 sichere Fälle von Nephritis als Komplikation des Ekzems, dabei 3 bei Kindern von 7—10 Jahren (in einem Falle Teerwirkung nicht sicher auszuschließen). Pechkranz fand unter 128 Skabiesfällen mit Ekzem, meist 9—20 Jahre alt, 24mal = 20 Proz. Al-

buminurie noch vor der Behandlung. Nach anderen Angaben ist jedoch das Ekzem nur selten bei Nephritis, so fand Bluhm in 270 Fällen nur einmal Ekzem dabei ($3^1/_2$jähriges Kind).

In jüngster Zeit hat Kaumheimer 21 Fälle von akuter Nephritis, meist hämorrhagischer Natur, bei impetiginösen, großenteils ekzematösen Hautaffektionen zusammengestellt. Die Nephritis heilte meist rasch nach Beseitigung der Pyodermien. Kaumheimer zieht daraus gewiß mit Recht den Schluß, daß nicht die primären Affektionen (Prurigo, Ekzem) die Ursache abgeben, sondern die sekundären Pyodermien.

Ekzemtod.

Eine vielumstrittene Erscheinung ist heute noch der Ekzemtod, worunter man plötzliche oder doch bei relativ guter Gesundheit im Verlauf von wenig Stunden erfolgende unerwartete Todesfälle versteht. Schon Lusitanus spricht im 17. Jahrhundert von plötzlich eintretenden Todesfällen bei Ekzem. Wyß berichtet in der neueren Zeit von mehreren Fällen von Ekzemtod. In Frankreich berichtete Gaucher, der eifrige Vertreter der Metastasen des Ekzems, auch über plötzliche Todesfälle, die sich an die rasche Heilung von Ekzem anschlossen.

Die Frage kam 1901 in Fluß, als in der rheinisch-westfälischen Gesellschaft für Kinderheilkunde über das Ekzem diskutiert wurde. Damals berichteten mehrere Redner in überraschender Übereinstimmung, daß plötzliche unerwartete Todesfälle bei Kinderekzem nicht selten seien. So sah Castenholz solche nach ausgedehnten Einreibungen. Seit diese verlassen wurden und einer langsam vorgehenden Therapie Platz machten, kamen keine solchen Todesfälle mehr zur Beobachtung. Auf der Naturforscherversammlung zu Karlsbad (1902) wurde in der Gesellschaft für Kinderheilkunde anläßlich der Referate über die plötzlichen Todesfälle auch über den Ekzemtod debattiert. Die meisten Redner nahmen eine ablehnende Haltung ein (Ganghofner) und leugneten eine Beziehung zum Status thymicus (Hochsinger), wie die Bedeutung des Status thymicus selbst geleugnet wurde (Richter). Epstein beschuldigte eher die Fettsucht, Ranke berichtete, daß er unter 16 überraschend schnell einsetzenden Todesfällen 7 Kinder verlor, die Thymusvergrößerung hatten ohne anderweitig erkennbare Komplikation innerer Organe. 6 von diesen 7 hatten Ekzem. Ranke wagte eine Erklärung dieser Tatsachen nicht zu geben.

1903 berichtete Feer über eine Reihe selbstbeobachteter Ekzemtode und stellte ca. 30 zusammen. Unter 13 Fällen mit genauem Sektionsbefunde ergab sich 10mal als einziger oder doch wichtigster Befund Status lymphaticus, was ihn veranlaßte, die Ekzemtode in die sonstigen plötzlichen Todesfälle bei Status lymphaticus einzureihen. Auch Heubner,[82]) Pfaundler[147]) u. a. führen den Ekzemtod auf die bestehende Konstitutionsanomalie zurück und identifizieren ihn mit dem sogenannten Thymustod. Zander und Keyhl, welche die von Ranke erwähnten Fälle bearbeiteten, stellen den Thymustod ganz in den Vordergrund, fast ohne das dabei bestehende Ekzem zu berücksichtigen.

Wir können hier die ganze Frage des Status thymico-lymphaticus nicht aufrollen, müssen aber bemerken, daß seine pathologische Bedeutung oft ganz geleugnet wurde und viele geneigt sind, seine Existenz im Kindesalter als normal anzusehen. Zugegeben, daß die Diagnose des Status lymphaticus bei jüngeren Kindern schwierig ist, die physiologischerweise eine große Thymus besitzen und Neigung zur Hyperplasie des Lymphsystems aufweisen, so muß doch der ausgeprägte Status lymphaticus als pathologisch angesehen werden. Seine Bedeutung für viele plötzliche Todesfälle beim Kinde kann um so weniger geleugnet werden, als bei gewissen plötzlichen Todesfällen bei Erwachsenen, die unvermutet im Beginne der Narkose (Kundrat), beim Baden, auf der Straße (Laub u. a.) eintreten, nichts von Belang gefunden wird, als eine große Thymus, die unbedingt in diesem Alter als pathologisch angesehen werden muß.

Auch der pathologische Anatom Kaufmann erklärt, mehrere Todesfälle bei Status lymphaticus gesehen zu haben. All diesen Tatsachen gegenüber ist es unberechtigt, den Status lymphaticus als Todesursache zu leugnen, wie es auch jüngst noch Kassowitz tut. Dabei muß man allerdings zugestehen, daß der Status lymphaticus vielleicht nur ein Symptom einer tiefer liegenden Konstitutionsanomalie ist.

Von mancher Seite wird nun die Ursache des plötzlichen Todes bei Ekzem einer foudroyanten Sepsis zugeschrieben und die Ekzemtode einfach als Fälle von akuter Sepsis erklärt. Bei der ausgedehnten Läsion der Hautdecken und der mit Staphylo- und Streptokokken stark infizierten eitrigen Partien des Ekzems ist von vornherein die Möglichkeit einer septischen Infektion des Organismus sehr nahegerückt.

So fand Bernheim[8]) in einem Falle von plötzlichem Tod bei einem 4 Monate alten Knaben mit Status lymphaticus im Blute und in den Organen Staphylokokken und noch zwei andere Bakterienarten und nimmt Tod durch ganz akute Sepsis an. Später berichtete er noch über zwei Fälle von raschem Tode bei Ekzem zweier Kinder, wo er in einem Falle Staphylokokken im Blute fand, im andern eine Streptokokkenpneumonie vorlag. (Blutentnahme immer erst nach dem Tode.)

Über 6 bakteriologisch untersuchte Fälle von plötzlichem Tod bei Ekzem im Hôpital des enfants assistés berichten Hutinel und Rivet. Einmal fanden sich Staphylokokken im Blute, dreimal Streptokokken, zweimal blieb das Blut steril. In 4 Fällen blieben die Organe steril. In 2 Fällen von septischem Fieber bei Ekzemen, die in Heilung ausgingen, fanden sich Streptokokken im Blute. Die Autoren sprechen die septische Infektion, begünstigt durch den Spitalaufenthalt, als Ursache des Ekzemtodes an.

Es soll keineswegs bestritten werden, daß eine ganze Anzahl von Ekzemtoden auf Sepsis beruhen, im allgemeinen glauben wir aber auch in vielen Fällen, wo Eiterbakterien nach dem Tode im Blute nachgewiesen werden, die Konstitutionsanomalie verantwortlich machen zu müssen und zwar aus folgenden Gründen: Die wirklichen Fälle von Ekzemtod (wir rechnen Fälle, die mehrere Tage fiebern und einen schwer

gestörten Ernährungszustand aufweisen, nicht dazu!) sterben entweder plötzlich aus vollem Wohlbefinden ohne Fieber oder nach wenigen Stunden, höchstens nach einem Tage hohen Fiebers mit den Erscheinungen schwerster Erkrankung und oft toxischer Atmung, Konvulsionen usw. Das ist nun ein Verlauf, den die sonst so häufige Sepsis im Säuglingsalter nicht zeigt, die gewöhnlich über mehrere Tage oder Wochen dauerndes Fieber, Kräfteverfall, hämorrhagische Diathese, Diarrhöen usw. aufweist. Wir erinnern daran, daß genau unter den gleichen Erscheinungen, wie der Ekzemtod, die häufigen plötzlichen Todesfälle bei reinem Status lymphaticus mit intakter Haut einsetzen, wo sich das Blut als vollständig steril erweist. Will man schließlich die Bakteriämie als Todesursache ansehen, so bleibt doch in vielen Fällen das Foudroyante des Todes unerklärlich, und werden wir gleichwohl gezwungen, die Konstitutionsanomalie, resp. den Status lymphaticus verantwortlich zu machen. Die Bakterien würden dann die gleiche Rolle spielen, wie heiße Einpackungen, starke Salbeneinreibungen usw., Faktoren, die bei normalen Naturen keine wesentlichen Schädigungen auslösen, aber bei dieser labilen Konstitution genügen, um den Tod herbeizuführen. Wir erinnern auch hier daran, daß einige der Fälle von Hutinel und Rivet steriles Blut hatten und daß Bakteriämie noch keine Sepsis bedeutet, da man auch bei harmlosen Fällen öfters Staphylokokken im Blute, resp. im Urin findet. Es ist also auch heute noch für viele Fälle der Standpunkt gerechtfertigt, den Feer 1903 dahin präzisiert hat: „Ich möchte vorläufig in einer Bakterieninvasion beim Ekzemtode höchstens eine gelegentliche Hilfsursache erblicken, wobei der Tod in Wirklichkeit durch die Labilität der lymphatischen Konstitution herbeigeführt wird, wie therapeutische Applikationen beim Vorhandensein von Ekzem, oder Chloroformnarkose, ein kaltes Bad usw. in anderen Fällen nur den Anstoß geben.“ Es sei hier darauf hingewiesen, daß wir bei akuten Infektionskrankheiten, speziell bei Diphtherie und Scharlach, oft den Tod bei objektiv unbedeutenden Krankheitssymptomen ganz unerwartet früh und rasch eintreten sehen in Fällen, wo uns nur die bestehende lymphatische Konstitution den raschen Verlauf erklärt.

Der Ekzemtod ist damit natürlich nicht erklärt. Wir stehen vor dem gleichen Geheimnis wie beim perakuten Tode bei lymphatischer Diathese mit gesunder Haut, wo in sehr vielen Fällen Sepsis mit Sicherheit auszuschließen ist. Gerade wie beim Ekzemtod finden wir hier zwei Todesarten. In dem einen Falle stirbt das „gesunde“ Kind ganz plötzlich, nachdem es seine Mahlzeit noch mit Appetit zu sich genommen, ohne Fieber und ohne jegliche Symptome, die auf eine Organerkrankung hinweisen, wobei man auch Spasmus glottitis ausschließen kann. Die Sektion ist bis auf Status lymphaticus ganz negativ. Wir haben hier das Bild des einfachen Herztodes.

In den anderen Fällen entsteht plötzlich sehr hohes Fieber, ein schweres Krankheitsbild, dyspnoische Atmung, die selbst Kehlkopfstenose vortäuschen kann, Cyanose und Somnolenz, und der Tod erfolgt nach wenigen bis 24 Stunden. Die Sektion ergibt hier öfters

starke Hyperämie der Lungen oder beginnende Bronchopneumonie. Wir stehen vor einem Bilde schwerster Intoxikation oder Infektion. In den letzteren Todesfällen, die bei Ekzem besonders häufig sind, habe ich bisweilen den Eindruck gehabt, einem verwandten Zustande gegenüberzustehen wie einem anaphylaktischen Chok, ähnlich wie man ihn bisweilen an Kindern sehen kann, wenn eine Seruminjektion nach 2—4 Wochen wiederholt wird. Es scheint mir darum der Prüfung wert zu sein, ob nicht eine Anzahl der Fälle von Ekzemtod vielleicht schwere anaphylaktische Anfälle darstellen.

Von den übrigen Komplikationen sei hier nur noch

das Eczema vaccinatum

berührt. Es ist dies eine Folgeerkrankung, die nach der obligatorischen Vaccination nicht ganz selten ist, und die da, wo sie ungeimpfte Kinder befällt, sehr schlimme Folgen haben kann. Diese Erkrankung erfordert besondere Vorsichtsmaßregeln, wenn der Impfarzt nicht riskieren will, Gesundheit und Leben einzelner Kinder durch die obligatorische Schutzimpfung zu gefährden. Diese Komplikation ist relativ selten, so daß viele Ärzte sie nicht kennen, und ist auch erst in jüngerer Zeit mehr beachtet worden, so daß sich hier ein Hinweis wohl rechtfertigt.

Wird ein Kind vacciniert, das eine juckende Hautaffektion besitzt (meist handelt es sich um Ekzem), und die Impfstelle wird nicht sehr gut verwahrt, so besteht die Möglichkeit, daß durch das Kratzen des Kindes Impfstoff auf andere, nicht ganz gesunde Körperstellen verschleppt wird und hier zu zahlreichen Vaccinepusteln führt (Eczema vaccinatum). Dabei kann ein schwerer Krankheitszustand mit hohem Fieber und entstellenden Narben entstehen. Auch bei sicherer Verwahrung der Impfstellen ist bisweilen eine ausgedehnte Infektion von Ekzemstellen mit Vaccinepusteln beobachtet worden, so daß man hier veranlaßt wird, eine hämatogene Übertragung anzunehmen (die Verhältnisse sind noch nicht ganz abgeklärt) und von generalisierter Vaccine spricht. Solche Erfahrungen veranlassen den sorgfältigen Arzt, Kinder mit juckenden Hautaffektionen, speziell mit Ekzem, von der Vaccination auszuschließen, und auch das Gesetz hat diese Bestimmung zum Schutz der Impflinge aufgenommen.

Viel schlimmer kann eine andere Entstehungsart von Eczema vaccinatum werden, das die ungeimpften Geschwister von Impflingen betrifft und die bis vor kurzem fast nie berücksichtigt wurde. Es hat besonders der Tübinger Zoologe Blochmann nach trüben Erfahrungen an seinem eigenen Kinde darauf hingewiesen. Wird ein Kind geimpft, das ungeimpfte, ekzembehaftete Geschwister zu Hause hat, so ist die Möglichkeit nicht ganz gering, daß von den aufgehenden Vaccinepusteln Inhalt auf das Ekzem des ungeimpften Kindes verschleppt wird, und daß hier ein ausgedehntes Eczema vaccinatum entsteht. Da die humane Vaccine, um die es sich hier also handelt, sehr virulent ist, so nimmt dieses sekundäre Eczema vaccinatum oft besonders schlimme Form an und kann durch Sepsis und Meningitis zum Tode führen oder doch

durch Ulceration die Cornea zerstören. Solche Fälle sind leider nicht ganz selten (Blochmann, Géronne). Es ergibt sich demnach die wichtige Forderung, nicht nur ekzembehaftete Kinder von der Vaccination auszuschließen, sondern, was noch wichtiger ist, solche Kinder, die zu Hause ungeimpfte mit Ekzem behaftete Geschwister oder Wohnungsgenossen haben, es sei denn möglich, sichere Maßregeln gegen die Übertragung zu treffen, was nur bei einer Minderzahl der Fall sein wird.

Prognose.

Die Prognose quoad sanationem ist nicht immer sicher zu stellen. In je früherer Lebensperiode das Ekzem einsetzt, um so hartnäckiger ist es im allgemeinen. Kopfekzeme bei fetten, überfütterten Säuglingen sind prognostisch meist günstig, auch wenn sie häßlich, nässend-eitrig sind. Viel hartnäckiger sind die disseminierten Formen, wo keine Überfütterung oder einseitige Ernährung vorliegt. Bei der ausgesprochenen Neigung, durch Jahre hindurch Rezidive zu machen, muß man auch nach vollkommener Abheilung stets auf neue Schübe gefaßt sein. Je älter das Individuum ist, um so weniger muß man mit Rückfällen rechnen. Im allgemeinen heilt die große Mehrzahl der Ekzeme schon im zweiten Lebensjahre aus.

Quoad vitam erheben sich bei Erwachsenen und Kindern über 2—3 Jahren meist keine Bedenken. Anders im Säuglingsalter. Hier muß man stets mit der Möglichkeit von schweren Infektionen rechnen, die zu Phlegmonen, Abscessen und zu tödlicher Sepsis führen können. Sehr leicht stellen sich hier auch Bronchopneumonien und Darmstörungen ein, die das Leben bedrohen können. Die Widerstandskraft gegen hinzutretende Infektionskrankheiten erweist sich als vermindert. Immer besteht auch die Gefahr eines plötzlichen Todes, sei es ohne nachweisbaren Anlaß, sei es, daß durch therapeutische Maßnahmen intensiver Art (rasche Entfernung ausgedehnter Krusten, feuchte Packung, große Salbenverbände) der Anstoß gegeben wird.

Behandlung.

Die Bewertung der Allgemeinbehandlung und der Lokalbehandlung gegeneinander war in den verschiedenen Zeiten großen Schwankungen unterworfen, je nach den Vorstellungen, die man sich über das Wesen des Ekzems gemacht hat. Wie fast immer und in allen Ländern das Ekzem gewöhnlich als Allgemeinerkrankung aufgefaßt wurde, so wurde dabei stets früher auch die Allgemeinbehandlung als wichtig angesehen. In den Ländern deutscher Zunge hat man während längerer Zeit unter dem dominierenden Einflusse von Virchow und Hebra das Ekzem mehr als bloße Hautaffektion betrachtet und dementsprechend behandelt. Wie nun hier die richtige Erkenntnis sich wieder Bahn brach, wurde die Allgemeinbehandlung wieder höher gewertet, gegenwärtig

sogar, wie Brandweiner mit Recht betont, von den Kinderärzten in ihrer Bedeutung zum Teil überschätzt. Aber auch Dermatologen ersten Ranges, wie Besnier, erklären die innere Behandlung (Änderung der Ernährung usw.) als nützlich, nötig, oft unentbehrlich, die lokale Behandlung an Wert überwiegend.

Die Wahrheit liegt in der Mitte. Man darf neben der Allgemeinbehandlung die Lokalbehandlung nicht vernachlässigen. Je schwerer die Diathese ist, je weniger eine Überfütterung, ein Fehler der Ernährung vorliegt, um so mehr muß die Lokalbehandlung berücksichtigt werden.

Die **Allgemeinbehandlung** hat in erster Linie die Ernährung zu berücksichtigen, sowohl die Menge wie die Art der Nahrung. Schon seit langem haben die alten Ärzte überreichliche Milchnahrung als Ursache des Milchgrindes der Säuglinge erkannt. Bohn schreibt in seiner ausgezeichneten Abhandlung über das Kinderekzem: Man bezwingt das Kinderekzem nicht ohne Beschränkung der Nahrungszufuhr, eventuell müssen einzelne Milchmahlzeiten durch Bouillon nnd durch Schleimsuppe ersetzt werden. Daneben erklärte er Lebertran als Stuhlregulator gegen die Verstopfung als wichtig.

Allgemein wird in neuerer Zeit, vor allem für das Kind und am meisten für den Säugling, Beschränkung der Nahrung, hauptsächlich der Milch, verlangt. Besnier erklärt: Die Ekzemkranken essen meist zu viel. Er verlangt Verminderung der Nahrung und, wie Comby u. a., Regulierung der Brustnahrung, Sterilisierung der Kuhmilch. Oft sei schon vor Ablauf des zweiten Lebensjahres vollständige Unterdrückung der Milch notwendig. In hartnäckigen Fällen behaupten die Franzosen durch Nahrungsänderung der Amme (kein Alkohol, weniger Fleisch) das Ekzem des Kindes günstig beeinflussen zu können. Comby erlaubt jenseits des Säuglingsalters nur drei Mahlzeiten.

In Deutschland war es Czerny, der den nachteiligen Einfluß der kräftigen Kost (viel Eier und Milch) auf das Ekzem wirksam bekämpfte und bei der Aufstellung des Begriffs der exsudativen Diathese (1905) der Wichtigkeit knapper, milcharmer Diät Geltung verschaffte, die Schädlichkeit der Hühnereier scharf betonte und Ersatz der Milch durch reichlich Obst und Gemüse neben Mehl- und Schleimsuppen empfahl, daneben ein wenig Fleisch für ältere Kinder erlaubte.

Der Einfluß der knappen Ernährung mit starker Reduktion der Milch (bis auf $^1/_4$ Liter im Tag, selbst im zweiten Halbjahr schon gänzlicher Entzug der Milch auf Wochen, Feer) wirkt in vielen Fällen von Ekzem sehr günstig. Es sind dies die fetten, überfütterten Kinder mit dem seborrhoischen Ekzem, wobei oft Gewichtsverluste bis zu einem und mehr Kilo ohne Nachteil ertragen werden. Wenig deutlich und oft ausbleibend ist der Einfluß dieses Regimes auf das disseminierte Ekzem, wo es dazu noch eine Steigerung der bestehenden Ernährungsstörung hervorrufen kann und darum nicht am Platze ist.

Über die Wirkungsweise der Milchverminderung sind wir noch im unklaren; vielleicht liegt sie hauptsächlich in der Nahrungsbeschränkung

als solche, die dabei stattfindet. Nach der Auffassung von Czerny wirkt das Fett der Milch besonders schädlich, womit die Beobachtungen von Feer übereinstimmen, daß entrahmte Milch, selbst Molke gut wirkt. Ähnlich wird von Galewsky und Moll der Nutzen der (fettarmen) Buttermilch gerühmt. Finkelstein, der den Schaden in starkem Salzgehalt der Kuhmilch vermutet, entzieht der Milch $^4/_5$ der Molkensalze, gibt etwas Zucker und Haferschleim zu und erzielt mit diesem salzarmen, fettreichen Nahrungsgemisch (Finkelstein-Milch) gute Resultate bei fetten Säuglingen, die frei von Ernährungsstörung sind. Ähnliche Resultate erhielten Klotz, Langstein, Mendelsohn, wogegen Feer, Czerny, Witzinger und Kramstyk wenig gute oder keine guten Erfolge bekamen, zum Teil mit starkem Gewichtsverlust und Verschlechterung des Allgemeinbefindens.

Französische Autoren (Besnier, Budin u. a.) halten die Sterilisierung der Kuhmilch für wichtig und geben an, dabei kein Ekzem mehr bei Säuglingen gesehen zu haben; meine Beobachtungen stimmen damit nicht überein.

Bei Verminderung der Milchmenge fügt man zur Erhöhung des Nährwertes schon im zweiten bis dritten Monate Schleimabkochungen bei, vom sechsten Monat an eine Griessuppe. Frische Fruchtsäfte werden vom dritten bis vierten Monat an gut ertragen, Früchte und Gemüse mit Vorteil von einem halben Jahre an, selbst früher schon.

Beim Ekzem von Brustkindern ersetzt man, wenn Verminderung der Milch nicht genügt, schon vom dritten bis vierten Monat an mit Vorteil eine, später zwei Mahlzeiten durch Schleimsuppe und hat dabei keine schädliche Verringerung der Immunität zu befürchten. Die Suppen sollen nicht oder doch nur sehr wenig gesalzen werden, event. gibt man einige Tropfen Maggis Suppenwürze zu, um sie schmackhafter zu machen. Feer sah schädliche Wirkung von Fleischbrühe; Eier vermeidet man am besten ganz. Fleisch kann in kleinen Mengen vom dritten Jahr an nach Czerny ohne Schaden verabreicht werden, während andere Autoren es für schädlich erklären, meist von der Überlegung aus, daß das Fleisch die arthritische Diathese unterhalte.

Auch jenseits des Säuglingsalters, bei älteren Kindern und Erwachsenen, ist die milcharme knappe Kost bei gut genährten Individuen zu empfehlen. Vom zweiten Jahr an kann man ohne jeden Schaden für das Allgemeinbefinden und oft mit Nutzen für das Ekzem die Milch völlig unterdrücken und eine mehr oder weniger vollständig vegetabile Kost reichen. Steinitz sah von vegetarischer Kost in einem vegetarischen Kinderheim sehr gute Resultate, was er mehr auf die Verminderung der Mästung zurückführt. Mich ließ sie neben guten Erfolgen oft völlig im Stich, selbst bei monatelanger Durchführung.

Eine Regelung des Stuhlganges wird von allen Seiten empfohlen, hauptsächlich die Bekämpfung der häufig vorhandenen Obstipation, die oftmals von der übermäßigen Milchnahrung (Seifenstühle) oder vom Mangel an Obst und Gemüse verschuldet ist. Manche glauben, daß diese Verstopfung die intestinale Autointoxikation begünstige.

Ziehen wir einen Schluß aus den vorliegenden Ernährungserfolgen, so kann man bis jetzt nicht viel Sicheres feststellen, als daß Nahrungsverminderung, am deutlichsten direkte Unterernährung und starke Reduktion der Milch günstig auf viele Fälle von Ekzem bei Überfütterten wirkt, in vielen Fällen ganz im Stiche läßt und bei Atrophischen schädlich wirken kann.

Der Erfog der veränderten Nahrung zeigt sich oft schon nach 1—3 Tagen, oft erst nach Wochen. Rückfälle in die alten Fehler der Ernährung können schon in kurzem wieder Nachschübe hervorrufen.

Neben der Ernährung spielt die Fernhaltung von Infektionsgelegenheiten eine Rolle, die außer durch peinliche Reinlichkeit des Kindes und seiner Umgebung am besten durch Verbringung aus der Stadt aufs Land hinaus gesichert wird. Comby empfiehlt, die Kinder wie Bauern aufzuziehen und predigt gänzliche Rückkehr zur Natur.

Der hohe Einfluß des Nervensystems ist schon mehrfach als wichtig für die Entstehung der Ekzematisation hervorgehoben worden. Die Erziehung des Kindes, das ganze geistige Milieu ist von Bedeutung für die Heilung. Man muß darum nötigenfalls die Kinder aus einer nervösen, überängstlichen Umgebung hinausbringen. In diesem Sinne kann sich zum Teil auch der gute Einfluß des Hochgebirgsklimas erklären, den v. Planta hervorhebt, wobei auch die Verminderung der Infektionsgelegenheit und die veränderten Stoffwechselbedingungen mitwirken. Ebenso berichtet Marfan kürzlich über gute Erfolge des Höhenklimas [198]).

Eine direkte Beeinflussung des Stoffwechsels bezweckt die Verfütterung von Schilddrüse, die von Moussous, Eason und Rogaz angeblich mit gutem Erfolge angewendet worden ist. Rogaz rühmt speziell die gute Wirkung beim seborrhoischen Ekzem der fetten Kinder, wogegen die Wirkung bei kachektischen Kindern gleich Null sei. Ich selbst habe in mehreren Fällen keinen Erfolg gesehen.

Sehr gute Wirkung berichtet in jüngster Zeit Linser vom menschlichen Serum, wonach schon nach 1—2 Injektionen hartnäckige kindliche Ekzeme überraschend schnell abheilten. Linser erklärt die Wirkung durch Anreicherung des Komplementgehaltes des kindlichen Blutes.

Innere Mittel werden häufig oder selten herangezogen, je nachdem die betreffenden Ärzte das Ekzem mehr als selbständige Hautkrankheit oder als Ausdruck einer Konstitutionsanomalie ansehen.

Verbreitet ist Lebertran und Jodeisen in der Kinderpraxis. Beim skrofulösen Ekzem bringt Lebertran oft augenscheinlichen Nutzen; die Wirkung von Jodeisen ist noch zweifelhaft. Verschiedene Beurteilung erfährt der Arsenik, von dem die einen Autoren gute Erfolge angeben, die andern gar keine sahen. Er wird speziell angewendet bei den chronischen trockenen, rebellischen Formen. Bei Kindern schien er mir hier öfters gut zu wirken, auch gegen den Juckreiz; in den meisten Fällen ist die Wirkung aber nicht deutlich. Eine solche ist

a priori schon möglich, wenn man den Einfluß des Arsens auf die Haut und auf die Blutbildung ins Auge faßt.

Von französischen und englischen Autoren werden sehr häufig Alkalien und alkalische Wässer (Vichy, Vals) gegeben, zum Teil wohl gegen die vermutete gichtische Grundlage (Comby).

In ähnlicher Weise wurde früher schon von verschiedenen Autoren (Variot u. a.) Natrium citricum als erfolgreich empfohlen. Neuerdings ist Stöltzner auf Grund theoretischer Erwägungen warm für die innerliche Darreichung von Natrium citricum (4 g im Tag in Lösung) bei Oxypathie eingetreten, so auch gegen das oxypathische Ekzem (fast alle Ekzeme sind oxypathisch) und berichtet von überraschend guten Erfolgen. Ich habe in einer größeren Reihe von Kinderekzem daraufhin Natrium citricum versucht, sah aber mit Ausnahme einiger unsicherer Wirkungen keinen Erfolg.

Von einem anderen Standpunkte aus hat man Kalksalze gegeben. Parhon und Urechie glauben, daß bei Ekzem eine Schilddrüsenerkrankung vorliege, die Kalkmangel hervorrufe, und dieser Kalkmangel erzeuge das Ekzem. Sie geben gute Resultate von Kalkmedikation an, ebenso wie Netter. Gegen juckende Dermatosen sind auch von anderer Seite (Bettmann u. a.) Kalksalze empfohlen (Calcium lacticum, 5proz.).

Abführmittel erfreuen sich großer Beliebtheit bei Ekzemen. Zum Teil aus der Überlegung, daß dabei eine intestinale Intoxikation bestehe, zum Teil wohl von der Beobachtung aus, daß tatsächlich bisweilen Ekzeme daraufhin sich bessern und heilen. Es sind dies die Ekzeme von fetten und vollsaftigen Individuen, wo Abführmittel durch Beeinträchtigung des Ernährungszustandes wirken können.

Es scheint mir nicht in meiner Aufgabe zu liegen, hier die **lokale Therapie** des Ekzems eingehend zu behandeln. Die letzten Jahre haben hier kaum einen wesentlichen Fortschritt gebracht. Die Zahl der Mittel ist Legion, was schon beweist, daß sich darunter keine einen festen Vorrang haben sichern können. Alle Dermatologen gehen darin einig, daß es nicht sowohl die Art der verwendeten Salben, Pasten usw. ist, als die Art der Applikation, die Änderung im richtigen Momente.

Nach den oben gegebenen Auseinandersetzungen ist es eine müßige Frage, was wichtiger sei, die allgemeine Behandlung oder die lokale. Ein guter Arzt wird beide Seiten berücksichtigen. Wenn viele Kinderärzte sagen, die Ernährungstherapie sei die Hauptsache, so haben sie recht, wo es sich um fette, überfütterte Kinder handelt. Wenn die Dermatologen beim Erwachsenen, wo die Diathese gegenüber den äußeren auslösenden Ursachen oft zurücktritt, die lokale Therapie höher werten, so sind sie auch oft im Rechte. Wir glauben in allen Fällen die lokale Therapie heranziehen zu sollen. Auch wenn sie keinen direkten Heilerfolg hervorruft, wirkt sie doch schützend, infektionsabhaltend und juckstillend. Damit unterstützt sie und beschleunigt sie die Heilung, selbst da, wo sie schließlich entbehrlich ist. Aber selbst beim Überfütterungsekzem der fetten Kinder leistet sie uns gute Dienste.

Was das kindliche Ekzem anbetrifft, so hat sich uns nach schonender Reinignng der Haut von Krusten und Borken mit Olivenöl die einfache Zinkpaste (ohne Salicyl) am besten bewährt, die schon den großen Vorteil besitzt, die Haut fast nie zu reizen und oft die Affektion bis in vollständige Heilung überzuführen.

Salben passen besser für die trockenen Formen (Zink, Wismut). Beim seborrhoischen Ekzem wirken Zugaben von Schwefel (5 bis 10 Proz.), Naftalan (2 bis 10 Proz.) häufig nützlich. Teer ist mit Vorsicht anzuwenden. Häufig genügt $^1/_4$ bis $^1/_2$ Proz. von Oleum cadini usw., um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Aber selbst diese geringe Dose kann schon unangenehme Reizung auslösen.

Es ist für das kindliche Ekzem oft vor zu energischer äußerer Behandlung gewarnt worden. Das Publikum fürchtet jetzt noch die Folgen von sehr rascher und brüsker Heilung, wogegen die meisten modernen Ärzte einen Nachteil derselben leugnen. Aber auch neuere Autoren, wie Brocq, Comby, Feer, v. Düring u. a. warnen vor zu energischem Vorgehen, von dem sie unangenehme Zufälle, bedrohliche Fieberattacken, Krämpfe, Lungen- und Gehirnerscheinungen, ja selbst Ekzemtod gesehen haben. Die Erklärung für diese Zufälle steht noch aus. Manche sprechen von Metastasen, wenn ein inneres Organ plötzlich erkrankt. Andere suchen den Schaden darin, daß die Ausscheidung der schädlichen Säfte unterdrückt wurde. Demgegenüber behauptet die Mehrzahl der modernen Dermatologen, daß es sich dabei um zufälliges Zusammentreffen handle, um Täuschungen usw.

Ich persönlich bin davon überzeugt, daß brüske und scharfe Behandlung Schaden bringen kann; so kann man sich leicht überzeugen, daß rasche Beseitigung der eitrigen Borken eines schweren Kopfekzems öfters von fieberhaften, selbst hochfieberhaften Temperaturen begleitet sein kann, selbst vorübergehende Albuminurie sah ich dabei. Von starken Salben sah ich[56]) bei Kopfekzem von Säuglingen schwere Zufälle, die bei erneuter Applikation sich wiederholten. Gewiß dürfen uns solche Vorkommnisse nicht von der äußeren Behandlung abhalten, sie müssen uns aber veranlassen, beim jüngeren Kinde mit floridem Ekzem nur behutsam und langsam die eitrigen Borken zu entfernen und anfänglich nur indifferente Pasten und Salben anzuwenden.

Neben geeigneter Pasten- und Salbenbehandlung ist peinlichste Reinlichkeit des Patienten und seiner Umgebung von größter Bedeutung. Je jünger der Patient ist, um so zugänglicher ist er für eitrige und septische Infektion jeder Art.

Der quälende Juckreiz verlangt oft gebieterisch nach Hilfe. Wo die Pasten- und Salbenbehandlung mit gut sitzenden Verbänden nicht genügt, auch nicht kleine Zusätze von Tumenol (1 bis 3 Proz.), Salicylsäure, Menthol (1 bis 2 Proz.) usw., Teerzulagen in geeignetem Stadium, muß man vorübergehend öfters zu beruhigenden inneren Mitteln greifen, worunter sich am meisten die Bromalkalien eignen, die man einige Tage verabreicht und dann wieder einige Tage aussetzt (Besnier). Kurze,

heiße Bäder, heiße Luft (Esau), auch Röntgenbehandlung werden von manchen gegen das Jucken gerühmt.

Wasser und Seifen wirken bei akuten Formen oft schädlich, so daß man das Waschen manchmal ganz unterlassen und sich mit Reinigung der Haut vermittelst Coldcream usw. begnügen muß.

Der Gebrauch der Bäder wird verschieden beurteilt, im ganzen aber sicherlich zu sehr verpönt. Bei akuten, nässenden Formen wirken sie oft reizend. Bei chronischen, leichten Formen wirken sie aber manchmal günstig, besonders in der Form von Kleiebädern, bei torpiden Formen als Schwefelbäder (natürliche oder durch Zusatz von 50 g Schwefelleber beim Kinde, bis zu 200 g beim Erwachsenen). Bei skrofulösem Ekzem sieht man auch gute Wirkung von Sol- und Meerbädern.

X. Über Lage und Lagerung von Kranken in diagnostischer und therapeutischer Beziehung.

Von

Erich Ebstein-Leipzig.

Literatur.

1a. Erb, W., Über Augenblicksdiagnosen in der Nervenpathologie. Deutsche med. Wochenschr. 1889. Nr. 42.
1b. Hutter, Im Gebiet der Etoshapfanne. Globus. 1910. Nr. 2. S. 28 (Abb. 13).
2. Miethe und Hergesell, Mit Zeppelin nach Spitzbergen. 1911.
3. Retzius, G., Über die Vererbung erworbener Eigenschaften. Biolog. Untersuch. N. F. 7. 1895. S. 65 (Abb. 1 u. 2).
4. Celsus, herausg. von Friboes. 2. Aufl. 1906. S. 423.
5. Mann, F. A., Aret. Cappadocis therapia. Halle 1856. S. 4, und derselbe, Übersetzung. Halle 1858. S. 132f.; ferner die Ausgabe von C. G. Kühn. Leipzig 1828.
6. Lewy, A., und Landsberg, Janus. 2. 1847. S. 303 u. 307, und Iwan Bloch, Die geschichtliche Entwicklung der wissenschaftlichen Krankenpflege. Berliner Klinik. 1899.
7. Heyne, Moriz, Das deutsche Wohnungswesen. Leipzig 1899. S. 56, 111, 173. 262 u. 370.
8. Merke, Verwaltung, Betrieb und Einrichtung der Krankenhäuser. Jena 1899. S. 382 ff.
9. Fränkel, Albert, Spezielle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. 1904. S. 566.
10. Zeidler, B., Das Krankenbett. Zeitschr. f. Krankenanstalten. 3. 1907. Heft 20. S. 458—463.
11. Heckmann, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1911. Nr. 8.
12. Bruck, Franz, Inwieweit kann man auch ohne Ohrenspiegeluntersuchung den Ohrenschmerz behandeln? Med. Klin. 1911. Nr. 5.
12a. — Aphorismen für die hals-, nasen- und ohrenärztliche Praxis. 1911. S. 22 u. 24.
13. Soltmann, Über das Mienen- und Gebärdenspiel kranker Kinder. Zeitschr. f. Kinderheilk. 26. 1887. S. 211.
14. Voelcker, F., Beitr. z. klin. Chir. 72. 1911. S. 687—709.
15. Nélaton, A., Die Körperlage usw. Ins Deutsche übertragen von Dr. Hugo Hartmann. Grimma u. Leipzig 1852.
16. Albers, Lehrbuch der Semiotik. Leipzig 1834. S. 131—135.
17. Rollet, Emil, Über den Einfluß der Körperlage auf die Ergebnisse der Brustuntersuchung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 19. 1877. S. 284—301.
18. Rauber-Kopsch, Anatomie des Menschen. 7. Aufl. Leipzig 1906. 2. S. 409.
19. Leche, Wilh., Der Mensch, sein Ursprung und seine Entwicklung. Jena 1911. S. 279—281.
20. Flechsig, Paul, Münchner med. Wochenschr. 1909. Nr. 17. S. 887.

21. Walcher sen., Weitere Erfahrung in der willkürlichen Beeinflussung der Form des kindlichen Schädels. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 3, und A. Hegar, Ererbt oder erworben. Die Umschau. 24. Juni 1911. Nr. 26, und H. Armstrong, Cranial asymmetry due to postural causes. Lancet 4. März 1911. S. 578f.
22. Lönnberg, Einar, C v. Linné und die Lehre von den Wirbeltieren. Jena 1909, und Ernst Häckel, Das Menschenproblem. 1907.
23. Aschoff, L., Janus. 1901. S. 207, und W. Ebstein, Virchows Arch. 193. 1908. S. 519—545.
24. Soranus, Die Gynäkologie, übersetzt von H. Lüneburg. München 1904. S. 84.
25. v. Arx, Naturwissenschaftl. Wochenschr. 1910. Nr. 45.
25a. Ploß-Renz, Das Kind. Leipzig 1912. 2. Kap. 32.
26. Faust, Gesundheitskatechismus. 9. Aufl. 1802. S. 27f.
27. Müller, G., Die Kriechkur in der Skoliosebehandlung. Med. Klin. 1909. Nr. 31.
28. Mémoire sur la somascétique dans ses rapports avec l'orthopédie. Mém. de l'Acad. royale de méd. Paris 1833. 3. S. 82.
29. Schmidts Jahrbücher. 52. 1846. S. 256f. Vgl. auch Coles, l. c. S. 173ff.
30. Bampfield, An essay on distortions and diseases of the spine and chest. 2. Aufl. London 1824 u. 26; deutsch von Siebenhaar. Leipzig 1831. S. 96ff.
31. Coles, James, Spinal affections, and the prone system of treating them. London 1845 [nicht in Leipzig und Göttingen, befindet sich jetzt in meinem Besitz]; referiert in Schmidts Jahrbüchern. 52. 1846. S. 256f.
32. Baynton, Th., An account of successful method of treating diseases of the spine. Bristol 1813.
33. Fränkel, A., in Ebstein-Schwalbe, Chirurgie des praktischen Arztes. Stuttgart 1907. S. 91.
34. Kirsch, Zur Ätiologie und Therapie der Skoliose. Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 5. S. 278. — 35. derselbe, Der Beginn der Skoliose. Jahrb. f. Kinderheilk. 74. 1911. S. 308—317.
36. Curschmann, H., Klinisches und Experimentelles zur Pathologie der Kleinhirnschenkel. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 12. S. 356ff.
37. Eichhorst, Über eine häufige Form von Zwangsbewegung bei Erkrankungen des Gehirns. Char.-Ann. 1. 1876. S. 224ff.
38. Meynert, Eine Diagnose auf Brückenerkrankung. Anzeiger d. k. k. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. 1873.
39. Nothnagel, Topische Diagnostik der Gehirnkrankheiten. Berlin 1879. S. 96ff.
40. Bruns, L., Die Geschwülste des Nervensystems. Berlin 1908. S. 88.
41. Läwen, A., Über die Verwertung der Sakralanästhesie für chirurgische Operationen. Zentralbl. f. Chir. 1910. Nr. 20, und Deutsche Zeitschr. f. Chir. 108. Sonderabdruck S. 8.
42. Schlimpert, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 15. S. 719.
43. Zit. nach Gumprecht, Die Technik der speziellen Therapie. 1906. S. 382.
44. Ebstein, W., Zur Lehre von der übertragbaren Genickstarre. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 93. S. 261.
45. Niemeyer, Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie. 1871.
45a. Ibrahim, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 23.
46. Traube, L., Symptome usw. Berlin 1867. S. 2ff.
47. Morgagni, Lib. II, De morbis thoracis. Epist. XVI. Art. 11.
47a. Kuhn, E., Med. Klin. 1911. Nr. 40.
47b. Leyden, Über Lungenbrand. Volkmanns Vorträge. Nr. 26. S. 214.
48. Stokes, W., Diagnose und Behandlung der Brustkrankheiten. Bremen 1838. S. 812, und Weil, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 31. S. 127.
49. Fränkel, A., Diagnostik und allgemeine Symptomatologie der Lungenkrankheiten. 1890. S. 18ff.
50. Hofbauer, Ludw., Störungen der äußeren Atmung. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 4.
51. — Orthopnoe. Zeitschr. f. klin. Med. 61.

52. Hofbauer, Ludw., Über Orthopnoe. Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 20.
53. — und Holzknecht, Zur Physiologie und Pathologie der Atmung. Holzknechts Mitteilungen. Jena 1907.
54. v. Jürgensen, Th., In Ziemssens Handbuch. 3. Aufl. 5, 1. 1887. S. 189.
54a. Neukirch, R., Ein Pulsionsdivertikel des Schlundes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 36. 1885. S. 179—183.
54b. Zenker und v. Ziemssen, Krankheiten des Ösophagus. 1878.
55. Curschmann, Der Unterleibstyphus. Wien 1898. S. 422.
56. Murchison, Charles, Die typhoiden Krankheiten, übersetzt von W. Zülzer. 1867. S. 591.
57. Aufrecht, Lungenentzündungen. Wien 1899. S. 237.
58. Gerhardt, C., Die Lage der Kranken als Heilmittel. Zeitschr. f. Krankenpflege. 1898. S. 88f., und Alb. Fränkel, Spezielle Pathologie und Therapie der Lungenkrankheiten. 1904. S. 608.
59. Strümpell, Lehrbuch. 1. 1909. S. 24.
60. Müller, Friedrich, Erkrankung der Bronchien. Deutsche Klinik. 4. 1897. S. 298.
61. Gerhardt, C., Berliner klin. Wochenschr. 1873. Nr. 3.
62. — Die Lage der Kranken als Heilmittel. Zeitschr. f. Krankenpflege 1898. S. 88f.
63. Zinn, W., in Leydens Deutscher Klinik. 4. 1907. S. 330.
64. Goldscheider, Über Gymnastik in der häuslichen Praxis. Therap. d. Gegenw. 1911. Nr. 1. S. 4.
65. Gerhardt, C., Beförderung der Ausatmung. Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. 1. 1898. S. 11.
66. Strümpell, Lehrbuch. 1. 1909. S. 239 (Anmerkung); Abbildung in Schwalbe, Therapeutische Technik. 1907. S. 526.
67. Quincke, Berliner klin. Wochenschr. 1898. Nr. 24.; Zeitschr. f. Krankenpflege. August 1898. Nr. 8. S. 253f.
68. v. Criegern, Über akute Bronchiektasie. Leipzig 1903. S. 87ff.
68a. Hoffmann, F. A., Krankheiten der Bronchien. 1896.
69. Jacobson, G., Zur Behandlung von Bronchialerkrankungen durch Lagerung. Berliner klin. Wochenschr. 1900. Nr. 41.
70. Bickel, Adolf, Ein Beitrag zur Lagerungstherapie bei Bronchiektasen. Festschr. f. E. v. Leyden. 2. 1902. S. 415—420.
71. Apolant, E., Über die Lage der Kranken bei Lungenabscessen. Therap. Monatshefte. 1894. S. 455—457; Zeitschr. f. Krankenpflege 1895. S. 21f.
72. Schäfer, Paul, Über Behandlung von Bronchialerkrankungen mit Schräglage. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 95. 1909. S. 376—383.
73. Waßmer, Über Spontanheilung von Lungenabscessen. Diss. Kiel 1903.
74. v. Criegern, Über akute Bronchiektasie. Leipzig 1903. S. 22, 31, 87 u. 89.
75. Jacoby, Münchner med. Wochenschr. 1897. Nr. 8 u. 9 und 1899. Nr. 19 u. 20.
76. Weicker, Deutsche Krankenpflegezeitung. 2. 1899. S. 184—185.
77. Link, R., Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen. 3. 1902. S. 480—483.
78. Mendelsohn, Berliner Klinik. 1899. Ref. Zeitschr. f. Tuberkul. 1. S. 353.
79. Leo, Referat über die Hyperämiebehandlung auf der III. Tuberkuloseversammlung in Berlin im Jahre 1906.
80. — Berliner klin. Wochenschr. 1906. Nr. 27. S. 900.
81. Jacoby, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 8. (Mit Abb.)
82. Med. Warenhaus, Berlin.
83. In: Il Tommasi (10. Jan. 1911). Ref. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 8. S. 292f.
84. Merkel, Fr., Handbuch der topographischen Anatomie. 2. 1899. S. 341ff.
85. Steffen, Klinik der Kinderkrankheiten. 3. 1899. S. 4.
86. Ebstein, Erich, Bemerkungen zur Klinik der Herzbeuteldefekte. Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 10.
87. Determann, Die Beweglichkeit des Herzens bei Lageveränderungen des Körpers. Zeitschr. f. klin. Med. 40. S. 24—58.

88. Bauer, Jul., Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 8. S. 522.
89. Bolk, Louis, Harlem 1901. Zit. nach E. Gaupp, Über die Rechtshändigkeit des Menschen. Jena 1909. S. 24.
90. Gerhartz, Heinrich, Experimentelle Studien über den aufrechten Gang. Pflügers Arch. 138. 1911. S. 19—84.
91. v. Dusch, Lehrbuch der Herzkrankheiten. 1868.
92. Klapp, Funktionelle Behandlung der Skoliose. 2. Aufl. Jena 1910. S. 22.
93. Klapp, l. c. S. 58f.
94. Fränkl und Brugsch, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 33.
95. Romberg, E., Lehrbuch der Krankheiten des Herzens. Stuttgart 1909. S. 177.
96. Krehl, L., Die Erkrankungen des Herzmuskels. 1901. S. 177f.
97. Hirtz, E., La position genu-pectorale, signe pathognomique des pericardites à gros épanchement. Tribune méd. Januar 1911.
98. Merklen, P., Semaine méd. 1892. S. 125.
99. Gibson, G. H., Die nervösen Erkrankungen des Herzens. 2. Aufl. 1910. S. 45.
100. Traube, L., Die Symptome der Krankheiten. Berlin 1867. S. 2ff.
101. Lane, W. A., Berliner med. Wochenschr. 1911. Nr. 17.
102. Ogarkow, Über den Einfluß verschiedener Körperlagen auf die motorische Funktion des Magens. Diss. Halle 1902.
103. Link, R., Untersuchungen über die Entleerungen des Magens bei verschiedenen Lagen des Körpers. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 71. 1901. S. 175—188.
104. Martinet, A., Chose alimentaire et décubite latérale droite. La Presse méd. 1901. Nr. 1. S. 2; derselbe, Die Krankenpflege. 1. 1901/02. S. 297—300.
105. Fleiner, W., Über die Behandlung einiger Reizerscheinungen und Blutungen des Magens. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1893. S. 317 u. 325.
106. Sultan und Schreiber, Die erste Hilfe in Notfällen. Leipzig 1903. S. 84.
107. Rupprecht, P., Die Krankenpflege im Frieden und im Kriege. 5. Aufl. Leipzig 1905. S. 278
108. Tissot, L'onanisme. Paris 1872. Vgl. auch H. Peger, Über Magenaffektionen bei männlichen Genitalleiden. Volkmanns Vorträge. Nr. 356.
109. Hirsch, C., Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 12. S. 592f.
110. Weyl, Th., Handbuch der Arbeiterkrankheiten. Jena 1908. S. 549.
111. Schmidt, Rudolf, Die Schmerzphänomene bei inneren Krankheiten. Wien u. Leipzig 1910.
112. Payr, Adolf, Die postnarkotische Magenlähmung. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 22. 1910. S. 411—482. (Mit sehr reichhaltiger Literatur.)
113. Payr, a. a. O.
114. — a. a. O.
115. Malbranc, Über einen komplizierten Fall von Magenerweiterung. Berliner klin. Wochenschr. 1880. Nr. 28. S. 397.
116. Wichern, H., Über zwei Fälle von akuter Magenerweiterung bei Typhus abdominalis. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 16. 1906. S. 790.
117. Payr, a. a. O.
118. Umber, Bemerkungen für Pathologie und Therapie des Duodenalgeschwürs. Therap. d. Gegenw. 1910. S. 433.
119. Pribram in: Ebstein-Schwalbe. 2. Aufl. 2. 1905. S. 260.
120. Aschoff, Sitzungsbericht, Marburg. Dez. 1904.
121. Schlesinger, A., Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 2.
122. Borchhardt, ebenda. 1908. S. 1593.
123. Oppenheimer, H., Das Ulcus pepticum duodenale. Diss. Würzburg 1891. S. 47.
124. Melchior, E., Ergebn. d. Chir. u. Orthop. 2. 1911. S. 236.
125. Cheinisse, L., La valeur diagnostique et thérapeutique de la position genu-pectorale dans les maladies internes. Semaine méd. 1911. Nr. 20.
126. v. Fellenberg, R., Knieellenbogenlage bei Ptosis gewisser Bauchorgane. Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte. 1911. Nr. 7.
127. Sahli, Lehrbuch usw. 1909. S. 9.

128. **Tournay**, Journ. méd. de Bruxelles. 1897. S. 146; zit. nach **Wilms**, Der Ileus. 1906. S. 416.
129. **Hunter**, zit. nach **Wilms**. S. 588.
130. **Wilms**, a. a. O.
131. **Ebstein, W.**, Die Fettleibigkeit. 8. Aufl. 1904. S. 159f.
132. **Wilms**, a. a. O. S. 708f.
133. **Knotz**, Ein Fall von Darminvagination. Prager med. Wochenschr. 1896. Nr. 7 u. 9.
134. **Wilms**, a. a. O. S. 784.
135. **Piorry, P. A.**, Diagnostik und Semiotik, übersetzt von G. **Krupp**. **2.** 1838. S. 186.
136. **Wolkow** und **Delitzin**, Die Wanderniere. Berlin 1899. S. 72.
137. **Rollet, Emil**, Pathologie und Therapie der beweglichen Niere. Erlangen 1866. S. 24f.
138. **Landau, L.**, Die Wanderniere der Frauen. Berlin 1881. S. 71.
139. **Keppler**, Die Wanderniere und ihre chirurgische Behandlung. Arch. f. klin. Chir. **23.** 1879. S. 520ff.
140. **Ebstein, W.**, Leitfaden der ärztlichen Untersuchung. 1907. S. 93.
141. **Kuttner**, Über palpable Nieren. Berliner klin. Wochenschr. 1890. Nr. 15.
142. **Rosenstein, S.**, Pathologie und Therapie der Nierenkrankheiten. 4. Aufl. 1894. S. 668.
143. **Trastour**, Semaine méd. 1892. S. CXIV.
144. **Wendt, E.**, Über den Einfluß des intraabdominellen Druckes auf die Absonderungsgeschwindigkeit des Harns. Arch. d. Heilk. **17.** 1876. S. 527 bis 546, und C. **Knecht**, Über den Einfluß des Aufstehens auf die Urinausscheidung Herzkranker. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **83.**
145. **Schatz**, Arch. f. Gynäk. **5.** S. 214—219.
146. **Falkenheim**, Über regelmäßig intermittierende Albuminurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **35.** 1884. S. 446ff.
147. **Bossi, L. M.**, Die Uterusstatik bei der menschlichen Rasse und ihre gynäkologischen Folgen. Zentralbl. f. Gynäk. 1910. Nr. 9. S. 308—310.
147a. **Ebstein, Erich**, Juvenile Dystrophie und lordotische Albuminurie im Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. **3.** S. 206—208.
148. **Jehle, L.**, Die lordotische Albuminurie. Leipzig u. Wien 1909. S. 94f.
149. **Rosinsky**, Verhandl. d. Gesellsch. deutsch. Naturf. u. Ärzte in Königsberg, IV. Teil, 2. Hälfte. 1911. S. 158.
150. **Markus, N.**, Zur Therapie der Pyelitis gravidarum. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 17.
151. **Gerhardt, C.**, Der Stand des Diaphragmas. Tübingen 1860. S. 53.
152. **Ibrahim, J. B. M.**, Die physikalische Untersuchung der Milz. Diss. München 1902
153. **Schuster, K.**, Die Perkussion der Milz. Diss. Gießen 1866.
154. **Ebstein, W.**, Leitfaden der ärztlichen Untersuchung. 1907. S. 6.
155. **Meyer, Joseph**, Über Milzperkussion. Char.-Ann. **1.** S. 378—402, bes. S. 394: Historisch-Kritisches.
156. **Piorry**, Diagnostik und Semiotik. Leipzig u. Kassel 1838. **2.** S. 196.
157. **Mendelsohn, M.**, Über Enurese und ihre Behandlung. Berliner klin. Wochenschr. 1895. Nr. 49.
158. **Stumpf, Jul.**, Ein einfaches Verfahren zur Beseitigung der Enuresis nocturna. Münchner med. Wochenschr. 1895. Nr. 24.
159. **Jacobsohn**, Zeitschr. f. Krankenpflege. April 1898, und **derselbe**, Deutsche Krankenpflegezeitung. **1.** 1898. S. 38f.
160. **Disse, J.**, Untersuchungen über die Lage der menschlichen Harnblase. Anat.-Hefte. **1.** 1891. S. 1ff., und M. **Budde**, Diss. Marburg 1901.
161. **Harrison**, The urinary bladder. Todds Cyclopaedia of anat. and physiol. **1.** 1836. S. 378.
162. **v. Arx (Olten), Max**, Das mechanische Prinzip im Aufbau und Leben des menschlichen und tierischen Körpers. Naturwissensch. Wochenschr. 1910. Nr. 45.

163. v. Arx (Olten), Max, Der Mechanismus des Beckenbodens. Roux' Arch. f. Entwicklungsmechanik. **29.** 1910. S. 332ff.
164. Bumm, Grundriß zum Studium der Geburtshilfe. 2. Aufl. 1903. S. 703.
165. Döderlein und Krönig, Operative Gynäkologie. Leipzig 1905. S. 30.
166. Ahlfeld, Lehrbuch der Geburtshilfe. Leipzig 1898 S. 216 u. Fig. 132.
167. Matthes, P., Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 18.
168. Runge, M., Lehrbuch der Gynäkologie. 1902. S. 29.
169. Trendelenburg, Beckenhochlagerung und Lungenembolien. Prakt. Ergebn. d. Geburtsh. u. Gynäk. **3.** 1911. S. 68—82.
170. — Volkmanns Vorträge, Nr. 355; Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. **19.** I. S. 53; Zentralbl. f. Chir. 1890 (Beilage zu Nr. 25), S. 31, und Beitr. z. klin. Chir. **8.** 1892. Tafel 4 u. 5.
171. Bardeleben, Lehrbuch der Chirurgie. 8. Aufl. **3.** S. 792.
172. Schreiber, Jul., Die Recto-Romanoskopie auf anatomisch-physiologischer Grundlage. Berlin 1903.
173. Ewald, C. A., Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 2.
174. Otis, W. J., Anatomische Untersuchungen am menschlichen Rectum und eine neue Methode der Mastdarminspektion. Teil I. 1887.
175. Foges, A., Atlas der rectalen Endoskopie. Berlin u. Wien 1910.
176. Ewald, a. a. O.
177. Wichern, H., Über Veränderungen des Colons im Röntgenbild bei chronischer Obstipation. Fortschritte d. Med. 1910. Nr. 31.
178. Goldammer, F., Die röntgenologische Diagnostik der Erkrankungen des Magendarmkanals. Hamburg 1907. S. 13ff.
179. Stierlin, E., Ein Beitrag zur radiologischen Untersuchung der Kolonperistaltik. Zeitschr. f. klin. Med. **70.** 1910. S. 389.
180. Peters, H., Der Arzt und die Heilkunst in der deutschen Vergangenheit. Leipzig 1900. S. 38.
181. Ebstein, W., Die chronische Stuhlverstopfung. Stuttgart 1901. S. 171.
182. Diehl, A., Erfahrungen über einige Arzneimittel in der Hand des Nervenarztes. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. **29.** 1911. S. 459.
183. Gumprecht, F., Die Technik der speziellen Therapie. Jena 1906. S. 126. Med. Klin. 1911. S. 621.
184. Reboul, L'hygiène de la défécation. Méd. pract. **7.** Heft 2 (nach Ref. im Zentralbl. f. inn. Med. 1911. Nr. 24. S. 601).
185. Roger Baron Budberg-Charbin (China), Ist die Ausdrucksweise „angeborene Hartleibigkeit“ eine richtige Bezeichnungsweise? Therap. d. Gegenw. 1911. S. 287f.
186. Erb, W., Paralysis agitans. Deutsche Klinik. **6,** 1. 1906. S. 31ff.

Die Körperlage in gesundem und krankem Zustande ist seit langer Zeit, ja schon in den ersten Epochen medizinischer Wissenschaft bald mit mehr, bald mit weniger großer Begeisterung erörtert worden bis in unsere Tage hinein.

Die sogenannte „Augenblicksdiagnose“ beruht zum größten Teil darauf, daß man auf den ersten Blick, besonders auf Grund der Lage des Kranken im Bett, sich befähigt glaubt, eine Diagnose oder wenigstens eine Vermutungsdiagnose zu stellen.

Erb[1a]) versteht darunter „nur diejenigen Diagnosen, die man auf Grund einzelner, bestimmter, pathognostischer Symptome sofort mit großer Sicherheit stellen kann, wo man ohne langes Befragen des Kranken, ohne weitschichtige und umsichtige Untersuchung derselben sozusagen eine ‚Momentaufnahme‘ der ganzen Krankheit macht“.

Nicht weniger als eine bestimmte Lage des Kranken kann auch die bisweilen schneller als normal erfolgende Veränderung der Lage oder der Lagewechsel gewisse Rückschlüsse auf zurzeit bestehende Krankheiten gestatten oder wenigstens erwecken. Und darauf kommt es an, daß man zu rechter Zeit an das Richtige denkt.

Aus derartigen einfachen Beobachtungen können sich eventuell schon Richtlinien in diagnostischer und therapeutischer Beziehung ergeben.

Bei dieser Gelegenheit muß indes ausdrücklich bemerkt werden, daß davor gewarnt werden muß, allein auf derartige Beobachtungen hin zu weitgehende Schlüsse zu ziehen. Je genauer und mehr man untersucht, um so mehr wird man sich von der Unzuverlässigkeit der oben erwähnten „Augenblicksdiagnosen" bei den nur hier interessierenden, besonders die innere Medizin angehenden Krankheitszuständen überzeugen und zu der Einsicht gelangen, daß nur durch genaue und allseitig objektive Untersuchung unter ausgiebiger Benutzung der Anamnese, besonders auch der Chronologie der Erscheinungen, die Diagnose auf einen sichern Boden gestellt und so vervollständigt werden kann.

Indes eröffnet eine auf alle Punkte gerichtete Inspektion des Kranken manche praktisch sehr wohl verwertbaren Anhaltspunkte bei Beurteilung gewisser Krankheitszustände, für deren genauere Differenzierung natürlich aber mit vielen andern Faktoren zu rechnen ist.

Der Lage und der Lagerung des Kranken in diagnostischer und therapeutischer Hinsicht soll also der Inhalt der folgenden Blätter gewidmet sein.

Der gesunde Mensch wählt sich diejenige Lage im Bett, die ihm am bequemsten ist.

So gibt es Leute, die in gesunden Tagen nur in Rückenlage schlafen, andere ziehen wieder die rechte oder die linke Seitenlage während der Nachtruhe vor. Ein anderer Teil bevorzugt wenigstens

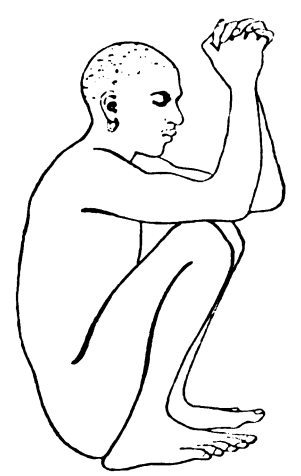


Abb. 1. Ein Hindu (Panjabit) auf der Erde auf seinen Fersen sitzend.

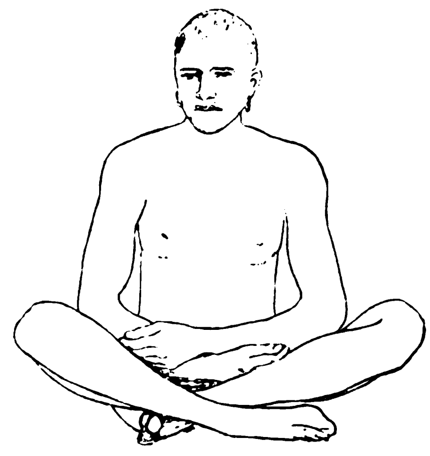


Abb. 2. Ein Hindu (Panjabit) auf der Erde mit stark ausgebogenen Knien sitzend.

(Nach Havelock Charles.)

für einen Teil der Nacht die Bauchlage. Die Knieellenbogenlage wird besonders von Jungens gern zum Ausruhen benutzt und gewährt den Eindruck der vollsten Zufriedenheit und des völligen Nichtstuns. Auch eine Abbildung zeigt mir, daß nicht nur bei uns, sondern auch in Deutsch-Südwestafrika[1]) und im Norden bei den norwegischen Lappen[2]) die spontan gewählte Bauchlage beliebt ist[3]).

Es mag hier noch erwähnt werden, daß nach den Untersuchungen von Havelock Charles für einen Stamm der Hindu, die Panjabiten, die in Abb. 1 u. 2 wiedergegebene Sitzstellung auf der Erde und zwar auf den Fersen so natürlich ist, daß sie nicht allein im wachen Zustand in ihr ausruhen, sondern sogar in dieser Weise sitzend lange schlafen können[4]).

Die Lage des Kranken ist ein Produkt des Instinktes.

Der kranke Mensch kann nicht so liegen, wie er will. Krankhafte Zustände, wie Schmerz, Husten und Atemnot zwingen ihn, eine bestimmte Lage im Bett einzuhalten. Und diese suchen sie instinktiv auf und behalten sie aus dem ganz natürlichen Grunde bei, weil sie ihnen nicht nur die angenehmste, sondern oft genug die einzig mögliche ist. Die Lage des Kranken ist daher, wie sich Traube[100]) so treffend ausgedrückt hat, ein „Produkt des Instinktes“.

Die sogenannten „Schmerzlagen“.

Da die verschiedenartigen Organschmerzen eine oft unverkennbare Abhängigkeit von bestimmten Körperlagen haben, so hat diese Beobachtung Rudolf Schmidt (l. c. 2. Aufl. S. 10—13) zur Aufstellung des Begriffs einer „Schmerzlage“ geführt. Er versteht darunter jene Lage, „in der der früher nicht vorhandene Schmerz auftritt, oder der schon bestehende Schmerz eine Steigerung erfährt“.

Die differentialdiagnostische Bedeutung des Befundes einer solchen Schmerzlage liegt nach Schmidt darin, daß das Bestehen einer solchen im Sinne einer organischen Läsion spricht. Sie fordert daher geradezu dazu auf, „nach dem sie bedingenden Organe resp. nach einer lokalen Geschwulstbildung“ zu suchen.

Wie Schmidt hervorhebt, ist die Schmerzlage par excellence eine Seitenlage, weil hier die Bedingungen „für abnorme Verschiebung, Zerrung u. dgl. am günstigsten“ liegen. So ergab in einem seiner Fälle, bei dem Glykosurie und Schmerzlage bestand, die Autopsie ein Pankreascarcinom.

Indes kommen gelegentlich auch Rückenlagen oder sitzende Stellung in Betracht, wofür Schmidt auch Beispiele anführt.

Es ist nicht uninteressant, daß auch in einem der bekanntesten englischen Romane des 18. Jahrhunderts, in Lawrence Sternes „Leben und Meinungen von Tristram Shandy“ es als erwiesen gilt, daß Mann und Weib Schmerzen oder Kummer, und ev. auch Vergnügen in einer horizontalen Lage am besten ertragen: „Sobald mein Vater auf seine

Kammer kam, warf er sich der Quere nach über das Bett, mit dem heftigsten Unmut, der sich nur denken läßt. Dabei aber in der kläglichsten Stellung eines vom Kummer niedergeschlagenen Mannes . . . Seine rechte flache Hand umfing, wie er aufs Bett fiel, seinen Vorderkopf, bedeckte größtenteils seine beiden Augen. Dann sank er sachte nieder mit dem Kopfe (sein Ellenbogen wich hinterwärts), bis er mit der Nase das Kopfkissen berührte. Seine linke Hand hing schlaff über den Bettrand . . . Sein rechtes Bein — das linke hatte er an den Leib gezogen — hing halb über den Bettrand, mit dem Schienbein auf der Kante des Bettes. Er fühlte es nicht usw. (auch an anderen Stellen). — Diese „Schmerzlage" Tristram Shandys ist so bekannt, daß sie auch in J. L. Motleys Briefwechsel (Bd. I, Berlin 1890, S. 58) erwähnt wird.

Ich habe bereits angedeutet, daß unser Thema bereits bei den alten Ärzten Verständnis gefunden hat, und in gewissem Sinne mit der Geschichte des Krankenlagers oder des Bettes zusammenfällt. Hat sich doch aus dem Begriff *Κλίνη* der Begriff unserer „Klinik", was im Grunde nichts anderes besagt, als die Sorge für die Kranken unter Zuhilfenahme der Bettruhe oder einer Liegekur.

Und deshalb seien hier einige Notizen über die Entwicklung des Bettes bes. des Krankenbettes eingefügt, soweit sie für unser Thema von Interesse sind*).

Die Entwicklung des Krankenlagers.

So lesen wir in Celsus'[4]) Werk über die Arzneiwissenschaft (Buch VII, Kap. 27): „Zuerst ist es von Wichtigkeit, den Körper des Kranken richtig zu lagern, und zwar geschieht dies so, daß immer derjenige Teil nach oben zu liegen kommt, nach welchem hin sich das Übel ausbreitet."

Auf das Bett überhaupt, unter Berücksichtigung der Lagerung des Kranken, hat Aretaeus von Kappadocien[5]) (ca. 200 p. Chr.) bereits viel Nachdenken verwandt. Für ihn sind die Art des Bettes und seine Stellung sehr wichtig. Es muß fest sein, nicht zu groß und nicht zu breit. Für Kranke mit Lungenblutungen darf es nicht zu weich und warm sein. Bei Tetanus und Nierenleiden soll es dagegen weich, warm und durchaus faltenlos sein. Der Kranke, der nicht viel sprechen darf, soll hoch liegen („erecto corpore"). Die Decken müssen leicht und aus altem, weichem Stoff gemacht sein. Erregbare Kranke müssen ungemusterte Decken haben, da sie durch Flecken und Zeichnungen beunruhigt werden usw.

Nach dem Alexandriner Antyllus (ca. 300 p. Chr.) muß der Kranke bei akuten Krankheiten im Bette liegen, bei chronischen nur

*) Daniel Wilhelm Trillers Clinotechnia medica antiquaria sive de diversis aegrotorum lectis secundum ipsa varia morborum genera convenienter instruendis etc., Frankfurt und Leipzig 1774, ist in medizinhistorischer Hinsicht heute noch wert, genannt zu werden; denn sie bildet, wie Iwan Bloch mit Recht hervorhebt, eine „reiche Fundgrube" für Arbeiten dieser Art.

wegen Verschlimmerung der Krankheiten. Die Form des Bettes sei bei Kopfkranken, außer Hirnkranken, zurückgeneigt, bei Brustkranken sei eine hohe, bei Unterleibskranken eine zurückgebogene Lage zuträglich. Bei Gonorrhöe, Satyriasis, Nierenentzündung sei die Seitenlage zweckmäßig, denn in den beiden ersten Krankheiten würden bei der Rückenlage durch Erwärmung der Teile, bei der Nierenentzündung aber, indem die Hüfte auf diese Weise gequetscht werde, die Zufälle gesteigert. Bei den Leberkranken aller Art sei die Lage auf der rechten Seite, bei Darmleiden eine mittlere (μέσος) angemessener als die Rücken- und linksseitige Lage.

Diese Bemerkungen zeigen schon, in welcher Weise im Altertum bei den einzelnen Krankheiten bei der wissenschaftlichen Krankenpflege individualisiert wurde.

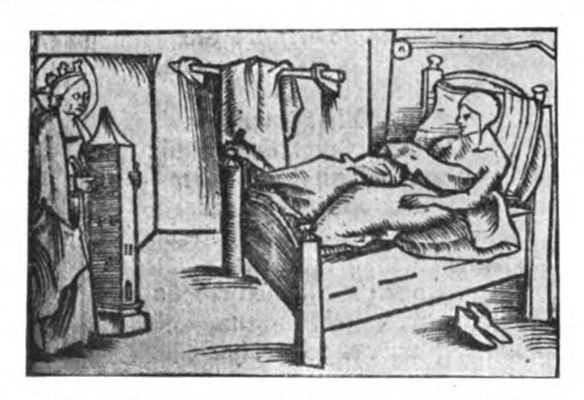


Abb. 3. Kammer mit Spannbett und Kleiderrick.
Holzschnitt vom Jahre 1521 in der History von den fier ketzren Prediger ordens der observantz zu Bern im Schweytzer land verbrant ohne Druckort. Bibliothek zu Basel.

Auch die Römer hatten außer dem Schlafbett (Lectus cubicularis), dem Ruhebett (Lectus lumbratorius), auf dem man las und meditierte oder liegend schrieb, ihr niedriges Krankenlager, das sie Scimpodium nannten.

Das Wenige, was wir über das Bett bei den Deutschen finden, hat Moritz Heyne[7]) am zuverlässigsten zusammengestellt, mit dem Ausdruck des Bedauerns, daß eine genauere Vorstellung von dem Bettgestell nicht zu erlangen ist. „Die Bettstelle stellt in ihrer einfachsten Form ein schlichtes Brettergerüst dar und führt daher den Namen „pelti pret“ (althochdeutsch).

Im späteren Mittelalter (11.—16. Jahrhundert) findet man die Sponde nach adeliger und städtischer Art geschildert, mit einer Bank davor und mit Umhang geschmückt; auch der Umhang um ein bäuerliches Krankenbett wird erwähnt.

Großer Beliebtheit erfreuten sich die sog. Spannbetten, die die leichteste und verbreitetste Art darstellten. Wie in ihnen die Kranken lagen, zeigen Abb. 3 u. 4.

Erst dem 18. Jahrhundert gehören die Federkissen als Decken an; 1793 bringt ein Mannheimer Arzt, J. G. Pfähler, die erste verstellbare Einrichtung am Bette an, die einem Liegestuhl ähnelt.

Erst um 1830 werden die Roßhaarmatratzen bekannt, und die Luftkissen und -ringe kommen auf. Von den Anforderungen, die heute an ein Krankenhausbett gemacht werden, berichtet Merke[8]). Von ihm stammt auch ein Krankenheber, der sich als praktisch erwiesen hat, da er allen Anforderungen genügt. (Hochheben des Kranken ohne die geringste Lageveränderung oder Erschütterung desselben, Feststellung des Apparates in jeder beliebigen Höhe usw.)

Um bei einem Kranken unter möglichster Schonung durch wenige Handgriffe den Oberkörper tief oder hoch oder seitlich zu lagern, hat Albert Fränkel[9]) einen beweglichen Bettrahmen konstruieren lassen



Abb. 4. Kammer mit Spannbett (darunter Nachtgeschirr), Wandbrett und Nachtlampe.
Holzschnitt von 1521, aus dem bei Abb. 3 erwähnten Werke.

der mittels einer Art Kugelgelenk auf einer in der Mitte der Unterfläche befindlichen Stütze ruht und durch eine vom Mechaniker angegebene sinnreiche Vorrichtung in jeder beliebigen Neigung zur Horizontale festgestellt werden kann. Man kann auf diese Weise ohne Umbettung des Patienten durch einen einzigen Handgriff diesen Oberkörper nicht bloß nach dem Kopfende tief lagern, sondern ihm zugleich eine seitliche Drehung erteilen. Um das Abgleiten von dem Gestell zu verhindern, dienen Gurte, die je nach Belieben und Erfordernis über dem Becken des Kranken sowie an den Armen und die Schultern herum befestigt werden können. Wenn auch die Erfolge mit dieser mechanischen Behandlungsweise bisher noch keine sehr erfreulichen gewesen sind, so zeigen sie doch, daß auf diesem Gebiete das Interesse stets rege ist.

Im ganzen scheint es mir, als ob man, gerade was das Bett anlangt, in unserer Zeit wieder mit Vorliebe auf ganz einfache Formen zurückgeht. So tritt B. Zeidler[10]) (1907) für ein ganz einfaches Bett ein, das sich allerdings für ein Ruhebett für Leichtkranke eignet, aber

nicht als Bett für Schwerkranke*). Dann hat Heckmann[11]) vor kurzem auf mehrere neue Bettstellen hingewiesen, die sich im Garnisonlazarett I in Berlin gut bewährt haben und an Billigkeit nichts zu wünschen übrig lassen.

Um zu unserm eigentlichen Thema zurückzukehren, das besonders die Lage und Lagerung der Kranken bei inneren Leiden behandeln soll, so mag vorweggenommen werden, daß auch manchmal andere Gebiete der Geburtshilfe, Gynäkologie, Chirurgie und Ohrenheilkunde kurz gestreift werden müssen.

Bedeutung der Lage bei Ohrenkranken.

In der Ohrenheilkunde ist die Lage des Patienten sowohl in diagnostischer wie in therapeutischer Hinsicht von Wichtigkeit. Es mag hier betont werden, daß nach Franz Bruck[12]) bei einseitiger Affektion des Mittelohres beim Liegen auf der kranken Seite die Ohrenschmerzen in verstärkter Weise auftreten. Besonders bei kleinen Kindern, die nichts angeben können, ist dieses Zeichen, das sich durch Schreien kundgibt, diagnostisch äußerst wichtig. In solchem Falle muß sich der Kranke, wenn er überhaupt Seitenlage einnehmen will, auf die dem gesunden Ohr entsprechende Seite legen, so daß das kranke Ohr nach oben gerichtet ist. Soltmann[13]) sagt, daß da, wo der Schmerz nicht intermittiert, wo bei heftigster Unruhe aller Gliedmaßen und lebhaftem Hin- und Herwälzen des Kopfes das Schreien unaufhörlich bis zur äußersten Ermattung andauert, man stets an eine Otitis denken sollte. Dieser Punkt verdient darum besondere Beachtung, als in der ersten Lebenszeit, falls nicht etwa bereits Eiter hinter dem Trommelfell oder im Gehörgang vorhanden ist, kaum aus dem Lokalbefund die Diagnose auf Otitis media rechtzeitig gestellt werden wird.

Handelt es sich um eine Entzündung des äußeren Gehörganges, so tritt auch hierbei beim Liegen auf der kranken Seite eine Steigerung des Schmerzes auf.

Es versteht sich von selbst, daß die genaue Diagnose über den Grad der Affektion sowie die Stelle ihres Sitzes im äußeren Gehörgang nur otoskopisch zu erkennen sind.

Lage bei einigen chirurgischen Krankheiten.

Bei chirurgischen Operationen kann es auch heute noch nötig werden, die Narkose in Bauchlage vorzunehmen. So hat F. Voelcker[14]) in Heidelberg mit gutem Erfolge über die konservative Enucleation

---

*) Wer sich insbesondere für die neuen Konstruktionen von Betten interessiert, sei auf die betreffenden Arbeiten in der Deutschen Krankenpflegezeitung verwiesen: P. Jacobsohn, Beiträge zur Geschichte des Krankenkomforts. **1.** S. 141ff. — Aug. Schachner, Über ein neues Krankenbett. **2.** S. 147. — Friedr. Rink (Göttingen), Zur Lagerung der Kranken. **3.** S. 345. — Krankenbettstellen. **5.** S. 60. — Ein automatisches Krankenbett. **6.** S. 138—140. — Außerdem vgl. E. Rothe, Bibliographie im Handbuch der Krankenversorgung. **2,** 2 von Liebe,

der hypertrophischen Prostata auf pararectalem Wege in Bauchlage berichtet.

Für die chirurgischen Krankheiten hatte bereits der Leibarzt Napoleons III., August Nélaton[15]), (1807—1873) die Körperlage nach ihrer diagnostischen und therapeutischen Bedeutung, nach ihrem Einfluß und ihrer rationellen Anwendung, einer Betrachtung unterzogen und durch Beobachtungen, Tatsachen und eigene Operationen erfahrungsgemäß belegt.

Dieses Büchlein Nélatons ist heute noch lesenswert, wenn es auch nicht überall unter Voraussetzungen geschrieben ist, die wir heute für richtig halten. Er erwägt sehr richtig, daß die horizontale Lage neben wirklichen und zahlreichen Vorteilen auch Nachteile haben kann (S. 5).

Auch Sauerbruch hat in seiner mit E. D. Schumacher herausgegebenen „Technik der Thoraxchirurgie" (Berlin 1911) einen Abschnitt (S. 5f. und Abb. 1) der „Lagerung des Kranken" gewidmet.

Lage bei inneren Krankheiten im allgemeinen.

Für die innere Klinik finden sich brauchbare Notizen in dem seinerzeit sehr bekannten Lehrbuch der Semiotik von J. F. H. Albers[16]), dem Bonner Kliniker; er hebt schon an treffend gewählten Beispielen hervor, daß unter den Stellungen des Körpers die Lage die wichtigsten und deutlichsten Zeichen gewährt. Albers gedenkt der Rückenlage bei Brustkrankheiten, der Rückenlage mit angezogenen Schenkeln usw. Die Bauchlage, situs abdominalis, ist „ein Zeichen von Magenkrampf und Kolik, besonders von jenen krampfhaften Zufällen, die Kyphotische zu befallen pflegen". Wir werden darauf weiter unten zurückkommen.

Nachdrücklich weist u. a. Emil Rollet[17]) auf unser Thema hin: „Die verschiedene Lage und Haltung des Körpers oder einzelner Teile desselben spielt bekanntlich eine bedeutende Rolle nicht nur im Gebiete der chirurgischen, sondern auch in jenem der medizinischen Pathologie. Von jeher wurde die sog. pathognomonische Stellung oder Körperlage von den Ärzten als ein wichtiger Faktor in der Diagnose angesehen. Aber auch Erscheinungen, die bei absichtlich und planmäßig veranlaßtem Wechsel der Körperlage auftreten, teils subjektiver Natur, häufig jedoch objektiv und durch physikalische Untersuchungsmittel nachweisbar, sind oftmals von entscheidender Bedeutung für die genaue Erkenntnis und richtige Beurteilung eines gegebenen Krankheitsprozesses. Es ist daher von hoher Wichtigkeit, die Zeichen, die in verschiedenen Körperlagen auftreten, und den Wechsel derselben mit Veränderungen der Körperlage auf das sorgfältigste zu studieren und für die exakte und vollständige Erkenntnis und Beurteilung der Krankheitsvorgänge zu verwerten."

Jacobsohn und Meyer. 1903. S. 792ff. — Th. Schrohe, Über die physiologischen Bedingungen einer bequemen Ruhelage. Deutsche med. Wochenschr. **29.** Nr. 48, und Zippel, Lagerung von unreinen Kranken auf Torfmull. Münchner med. Wochenschr. **58.** S. 6.

Ich ziehe es in den folgenden Ausführungen vor, **die Lage des kranken Menschen nach Organgruppen** durchzusprechen, weil dabei die Lageveränderungen der Organe selbst am besten erörtert werden können.

In diesem Zusammenhang glaube ich, die Frage nicht völlig außer acht lassen zu dürfen, ob noch Reste im Baue des sich entwickelnden Menschen vorhanden sind, die daran denken lassen, daß derselbe früher einmal ein Quadrupede gewesen ist.

Von diesen Gesichtspunkten aus mögen auch die eingefügten Abschnitte über die Ausbildung der aufrechten Körperhaltung beim Menschen usw. aufgefaßt werden. Sie sollen zu den Fragestellungen führen, die u. a. Klotz und Friedenthal in letzter Zeit behandelt haben.

Es ist die Frage wohl des Interesses wert, erörtert zu werden, ob nicht etwa die therapeutische Kriechkur auf allen Vieren oder die Knieellenbogenlage als Erleichterungsmittel bei pathologischen Zuständen, als eine Art Rückschlag in längst entschwundene Zeiten anzusehen sind.

Die Form der Wirbelsäule beim Embryo.

Fangen wir bei Betrachtung der Wirbelsäule an, so müssen wir uns die Tatsache ins Gedächtnis zurückrufen, daß die Krümmung der Wirbelsäule menschlicher Embryonen bestimmten Alters große Ähnlichkeit hat mit der Form der Wirbelsäule der Quadrupeden[18]).

„Diese Ähnlichkeit beruht darauf, daß eine ventralwärts vorgebogene Lendenwirbelsäule und ein vorspringendes Promontorium beiden fehlen. So ist ein großer, ventral konkaver Gewölbebogen vorhanden, der die Brust-, Bauch- und Beckeneingeweide umschließt. Die ventral konvexe Lendenwirbelsäule des aufrecht gehenden und aufrecht stehenden erwachsenen Menschen kommt eben zustande durch das Bestreben, den Schwerpunkt des Stammes hinter die Articulatio sacroiliaca und hinter die Hüftachse zu werfen."

Die Ausbildung der aufrechten Körperhaltung beim Menschen.

Unter allen Eigenschaften des menschlichen Körpers ist der aufrechte Gang, der durch die Arbeitsteilung zwischen vorderen und hinteren Gliedmaßen ermöglicht wird, eine der am meisten spezifischen und jedenfalls diejenige, die den ersten Anstoß zur Menschwerdung gab. Oder, wie G. C. Lichtenberg (Aphorismen J. 211, hrsg. von A. Leitzmann, 4. Heft 1908, S. 41) in der ihm eigenen Weise sagt: „Wenn auch das Gehen auf zwei Beinen dem Menschen nicht natürlich ist, so ist es doch gewiß eine Erfindung, die ihm Ehre macht." Gleichzeitig mit der Ausbildung dieser aufrechten Körperhaltung erhielt das Auge ein weiteres und vielseitigeres Gesichtsfeld, was seinerseits ebenfalls zur höheren Ausbildung des Gehirns beitrug.

In demselben Maße, wie Hand und Hirn eine immer größere Ausbildung erlangten, wurden die großen Zähne und stark hervortretenden

Kieferpartien allmählich zurückgebildet. Und durch diese Rückbildung des Gebisses wurde eine Umbildung des Schädels verursacht, wodurch die menschliche Physiognomie ihre wesentlichste Charaktereigenschaft erhielt.

Daß dieser Gedankengang richtig ist, dafür spricht schon der Umstand, daß auf Grund des Gesetzes der Schwere die Ausbildung eines menschlichen Schädels bei einem Vierfüßer undenkbar ist. Ferner hat vor kurzem Cunningham die bemerkenswerte Tatsache konstatiert, daß das Hirnzentrum für die Muskelbewegungen des Armes schon im sechsten Embryonalmonat, dagegen das Sprachzentrum viel später, erst nach der Geburt, ausgebildet wird.

Aus dieser Tatsache schließt Cunningham mit Recht, daß die aufrechte Körperstellung der Ausbildung der artikulierten Sprache vorausgegangen ist. Und diese Ausbildung ist eines der wichtigsten Momente in der exzeptionellen Vervollkommnung des Gehirns. Somit sind der Erwerb der aufrechten Körperstellung und die streng durchgeführte Arbeitsteilung der Gliedmaßenpaare als die ersten und wesentlichsten Faktoren der Menschwerdung aufzufassen[19]).

Ich will hier einfügen, daß nach Flechsigs neuesten Untersuchungen bezüglich der Reihenfolge, in der die peripheren Nerven des menschlichen Fötus in das Reifestadium (Markscheidenbildung) eintreten, sich auf den ersten Blick die überraschende Tatsache ergeben hat, daß der Nervus vestibularis allen anderen Nerven vorauseilt; er ist bereits gegen Ende des vierten Fötalmonats mit starken Markscheiden ausgestattet. Diese Tatsache macht es nach Flechsig wahrscheinlich, „daß die Kopfhaltung des Fötus schon vom 5. Monat an nicht eine rein passive ist, sondern durch Erregungen der Nervenendigungen im Labyrinth geregelt wird". Es wird Aufgabe weiterer Forschungen sein, festzustellen, inwieweit die charakteristische Normalhaltung des Fötus von der Reihenfolge abhängt, in der die einzelnen Nerven in das Reifestadium eintreten[20]).

Über den Einfluß der Lagerung des Säuglings auf die Wachstumsrichtung und Gestaltung des Gehirns.

An dieser Stelle muß der interessanten Entdeckung gedacht werden, die Walcher[21]) gemacht hat. Lagerte er das neugeborene Kind so, daß das Kind auf eine Seite zu liegen kam, so wurde es zum Dolichocephalen, selbst wenn es mit einem Kurzkopf zur Welt gekommen war; legte er es auf den Rücken, so daß es mit dem Hinterkopf auf dem Kissen aufruhte, so wurde es zu einem Brachycephalen. Diese Schädelformen verschwanden später nicht mehr und blieben dauernd, wie sich Walcher durch einige über mehrere Jahre erstreckende Beobachtungen überzeugen konnte.

Bis jetzt wußte man noch nicht, daß so geringgradige mechanische Einwirkungen, wie besonders das Gewicht des über der Lagerungsstätte des Kopfes befindlichen Gehirns so ausgesprochene und dauernde Veränderungen in der Form und in der Wachstumsrichtung der Schädelknochen hervorbringen könnten.

Es ist aber noch eine offene Frage, ob die Lang- oder Kurzköpfigkeit, wie sie bei einzelnen Völkern oder Menschengruppen vorzugsweise

vorkommt, auch wirklich durch eine zur Sitte gewordene Lagerung des Kindes bewirkt worden ist. Vielleicht, so meint A. Hegar, ist die Konfiguration des Körperteils nicht gerade bestimmend für die spätere Gestaltung, hat aber doch einen Anteil daran. Wenn auch möglicherweise noch andere Faktoren aufgefunden werden, so glaubt Hegar mit Sicherheit sagen zu können, daß man die Kopfformen weiterhin nicht einfach als Rassencharaktere ansehen dürfe, ev. nur dann, wenn man den Einfluß der Lagerungsverhältnisse auszuschließen vermöchte.

Der Mensch als Vierfüßer.

Das bedeutungvollste Jahr für diese Frage war das Jahr 1735, in dem Linné in seinem „Systema naturae“ den Menschen theoretisch als Vierfüßer klassifizierte[22]). Als Häckel 1907 in Upsala erklärte, daß Linné „die Frage aller Fragen“ „von der Stellung des Menschen in der Natur“ beantwortet habe, wies er auf diesen wichtigen Zeitpunkt hin.

Die Tragweite dieser Linnéschen Klassifikation fand im 18. Jahrhundert offenbar keine Anhänger*). So sah der Göttinger Anatom Blumenbach den Menschen als einen aufrecht gehenden Zweihänder, als „Homo erectus bimanus“ an. Seine Autorität mag — wie überhaupt die Autorität in jener Zeit, als die wissenschaftliche Bildung weniger verbreitet war, eine ganz andere Bedeutung wie heute hat — die Entwicklung dieses Gedankens aufgehalten haben. So liest man in K. A. Rudolphis „Grundriß der Physiologie (Bd. I, 1821, S. 27f.), daß das ganze Skelett des Menschen zur aufrechten Stellung eingerichtet sei; im Jahre 1810 bildet ein holländischer Forscher (Bakker) ein menschliches Skelett, auf die vier Extremitäten niedergelegt, und ein tierisches, aufrecht gestelltes ab, um die Falschheit der Behauptung daß der Mensch zum Gang auf vieren bestimmt sei, recht einleuchtend zu machen.

Daran knüpft Rudolphi folgende Anmerkung: „Wenn gesagt wird, der Mensch bei aufrechtem Gange sei mehr Krankheiten ausgesetzt als die Tiere bei ihrem Gang auf vieren, so vergißt man, daß alle daraus entstehenden Nachteile viel geringer sind als die Vorteile, die er mit sich bringt. Die Frage kann auch nur eigentlich die sein: würde der Mensch, wenn er bei seinem jetzigen Bau auf allen vieren ginge, wenigeren Krankheiten ausgesetzt sein als bei dem aufrechten Gang?

*) In des geistvollen Lichtenberg Aphorismen (3. Heft, 1906, F. 371 u. 578) finde ich folgende Notiz, die hier ihren Platz finden möge: „Die Menschen gehen zwar nicht auf allen vieren, aber sie gehen mit allen vieren, niemand kann geschwind laufen, ohne mit seinen Händen eine ähnliche Bewegung zu machen. Viele Leute, wenn sie gehen, schlendern mit den Händen nicht aus Nachahmung, sondern aus Natur, es scheint, dieselbe Kraft, die die Füße bewegt, bewege zugleich die Hände; auch Leute, die in die Höhe springen, machen eine hüpfende Bewegung mit den Händen.“ Und: „Ich glaube nicht, daß der Zustand, in dem man auf allen vieren geht, der natürliche ist, allein, daß wir jetzt . . . in einem höchst unnatürlichen sind, das glaube ich.“ . . .

Und das würde wohl niemand bejahen. Wie schnell wird uns schon der Andrang des Blutes unangenehm und selbst gefährlich, wenn wir den Kopf senken!"

Derartigen Fragestellungen gehen seit 1907 Hans Friedenthal und Ernst Klotz nach. Klotz hat seine „anatomische Entdeckung samt neuer Erklärung der bisher falsch gesehenen menschlichen Fortpflanzungsorgane" in Buchform 1908*) veröffentlicht, und Friedenthal 1910 in seinen Beiträgen zur Naturgeschichte des Menschen. Beide Autoren berühren sich in der unabhängig voneinander ausgesprochenen Ansicht, daß „der Kopulationskontakt organgemäß nur in Quadrupedenstellung der Femina vollzogen werden könne. In Hinblick auf diesen „organgesetzlichen" erhobenen Befund erweist sich der Mensch nach Klotz als konstanter Quadrupede."

Klotz spricht als „organgesetzliche" wie auch anatomisch und physiologisch „organgemäße" und typisch-natürliche nur jene Orientierung des Organismus im Raum an, wobei die Ventralseite nach unten orientiert ist,

Bei solcher Lage sollen nach Klotz die inneren Organe des Körpers derart geordnet sein, „daß ein Pendeln und Ruhen innerhalb der organischen, morphologischen und physiologischen Variationsbreite statthaben kann".

Als Nichtmediziner führt Klotz eine Reihe von Erkrankungen der Organe „auf eine andauernd organwidrige Umstülpung der geordneten vitalen Architektur des menschlichen Körpers zurück. Ich nenne hier nach Klotz u. a. 1. Verlagerungen und Senkungen (Magen und Uterus). 2. Hämorrhoiden. 3. Knickungen am Darm zwischen Pylorus und Duodenum, sowie an den beiden Flexuren des Darmes usw.

Die Bauchlage als „organgemäße Lage" (nach Klotz).

Danach hätte also nach Klotz die Bauchlage als die organgemäße Lage zu gelten. Hält man diese täglich während selbst relativ kurzer Zeit ein, so ist nach ihm die „Wiederherstellung der körperlichen und geistigen Spannkraft eine intensivere".

Derartige von Klotz betonte Gedankengänge, mögen sie den Leser zum Widerspruch auffordern oder nicht, regen jedenfalls dazu an, der Frage nachzugehen, ob etwa der Vierfüßergang oder die Bauchlage usw. bei gewissen Krankheitszuständen den davon Befallenem eine größere Erleichterung, ev. Heilung ihrer Beschwerden bringen kann, als die für gewöhnlich als normal angesehene Rückenlage.

Die physiologische Kriechperiode des Kindes.

Es ist eine bekannte Tatsache, daß es in der Entwicklung des Kindes eine sog. physiologische Kriechperiode gibt, wie sie Spitzy ge-

*) Vgl. auch Klotz im „Globus" vom 25. Aug. 1910 und Versamml. deutsch. Naturforscher u. Ärzte 1911 (Anat. Sektion).

nannt hat. Wenn der Name auch neu ist, so ist die Erfahrungstatsache alt, und der Sphinx Rätsel*) vor Thebens Toren: „Was es sei, das früh vierfüßig, am Tag auf zwei, abends auf drei Füßen einhergehe", löste Oedipus mit schnellem Scharfsinn dahin, daß es der Mensch sei als Kind, Mann und Greis.

Noch heute betont Spitzy: Wollen wir unsere Kinder rationell und naturgemäß erziehen und ihnen eine gedeihliche, allmählich fortschreitende Entwicklung verschaffen, so müssen wir die physiologische Kriechperiode zwischen vollständiger Ruhelage der ersten Monate und aufrechten Gang der späteren Zeit einschalten.

Schon in der Zeit, wo an Fortbewegung durch Kriechen noch nicht zu denken ist, tut man nach Spitzy gut, das Kind oft auf den Bauch zu legen. Ist es gesund und kräftig, so wird es von selbst den Kopf erheben. Später, in der eigentlichen physiologischen Kriechperiode, die etwa mit dem 8. Monat beginnt, ist es ganz praktisch, einen kleinen Raum im Zimmer mit einem Geländer abzugrenzen, wie das schon seit vielen Jahren üblich ist. In diesem Raum kann das Kind nun fast ohne Aufsicht nach Herzenslust umherkriechen und sich aufzurichten versuchen.

Ein sog. „Stall" für Kinder war bereits Soranus von Ephesus bekannt, der am Ende des ersten und im Beginne des zweiten Jahrhunderts p. Chr. in Rom praktizierte, und dem die Häufigkeit der sog. englischen Krankheit bei den Kindern in Rom geradezu auffiel[23]).

Soranus schreibt dort: „Kommt dann die Zeit, wo es (das Kind) zu kriechen und sich ein wenig aufzurichten beginnt, so soll man es an eine Wand lehnen und dort von Zeit zu Zeit allein stehen lassen, nach einiger Zeit lerne es dann an mit Rädern versehenen Körben gehen. So lernt das Kind allmählich in richtigem Verhältnis zur Zunahme der Kräfte das Gehen[24]).

(Das 30. Kapitel [l. c. S. 61f.] dieses wertvollen Werkes, das jeder Pädiater gelesen haben sollte, ist geradezu der „Lagerung des neugeborenen Kindes" gewidmet und enthält Leitsätze, die heute noch fast Wort für Wort unterschrieben werden können.)

Dieselben Beobachtungen hat v. Arx[25]) vor kurzem gemacht und sie mit einer instruktiven Abbildung begleitet. (Abb. 5.) v. Arx macht auch darauf aufmerksam, wie sorgfältig das Kind bei den ersten Stehversuchen seinen verhältnismäßig großen und schweren Rumpf ausbalancieren muß. Das Aufrichten stellt zunächst nichts anderes dar als ein Emporklettern an Bett, Wand und Stuhl. Dabei stellt sich das

*) Das Rätsel steht, wie ich einer gütigen Mitteilung des Prof. Ilberg verdanke, in den Vorreden vieler kommentierter Sophokles-Ausgaben nach der antiken Überlieferung, die meist poetische Form bietet: *Ἔστι δίπουν ἐπὶ γῆς καὶ τετράπον, οὗ μία φωνή, καὶ τρίπον· ἀλλάσσει δὲ φυὴν μόνον ὅσσ' ἐπὶ γαῖαν ἑρπετὰ γίνονται ἀνά τ' αἰθέρα καὶ κατὰ πόντον· ἀλλ' ὁπόταν πλεόνεσσιν ἐρειδόμενον ποσὶ βαίνῃ, ἔνθα μένος γυίοισιν ἀφαυρότατον πέλει αὐτοῦ.* (Argum. Phoen. 1. S. 243f. der Schwarzschen Ausgabe der Euripides-Scholien) — Ganz einfach z. B. Schol. Odyss. λ. 271: *τί δίπουν, τί τρίπουν, τί τετράπουν.*

Kind weit weg von dem Gegenstand, an dem es sich emporarbeitet. Die Beckengegend wird niemals vollständig aufgerichtet. „Nachdem die Beckenachse aber genau in den günstigsten Winkel gestellt ist und dies Fundament gesichert erscheint, erst dann wird auch der übrige Teil des Rumpfes von der Lende ab aufgerichtet, zuerst gerade zur Vertikalen. Später erst werden auch die Lenden-, die Brust- und Halswirbelsäule kompensatorisch nach vorn — hinten — vorn abgebogen."

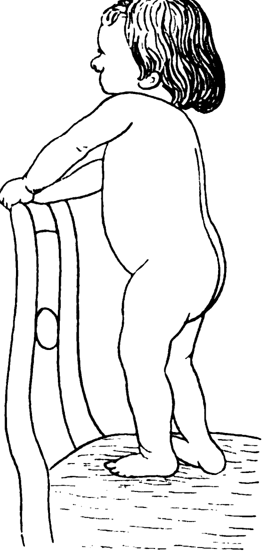


Abb. 5. Kind beim Stehenlernen.

Auch der Philanthrop und Arzt Bernh. Christoph Faust[26]) beantwortet in seinem Gesundheitskatechismus (9. Auflage, Leipzig 1802) die Frage, wenn „die Kinder anfangen wollen zu gehen, was sollte man dabei beobachten?" so: „Man sollte sie weder durch Gängelbänder, noch durch Laufstühle oder Laufwägen, durch die sie krumm und schief werden können, gehen lehren; sondern man sollte die Kinder kriechen und das Gehen von selbst und durch Führen an beiden Armen lernen lassen."

Der Erwerb der aufrechten Körperhaltung und ihre Bedeutung für die Entstehung der orthogenetischen Krankheiten.

In letzter Zeit hat Rudolf Klapp sich ein großes Verdienst dadurch erworben, daß er den Erwerb der aufrechten Körperhaltung und ihre Bedeutung für die Entstehung orthogenetischer Krankheiten einer gründlichen Untersuchung unterzogen hat.

Er leugnet nicht, daß „so vollkommen auf der einen Seite die Anpassung an die aufrechte Körperhaltung beim Homo sapiens erworben zu sein" scheine, so wenig dürfe man „das Vorhandensein von Schädigungen ableugnen, die auf den Erwerb der aufrechten Körperhaltung zurückgehen, und die fort und fort beim heutigen Menschen wirken".

In dieser Beziehung weist Klapp auf den Descensus testiculi hin, den er für einen phylogenetischen Prozeß hält, der älter ist als der aufrechte Gang und noch jetzt mittelbar zu einer häufig vorkommenden Krankheit führt. So erklärt es sich auch Klapp, „daß auch der aufrechte Gang noch Schattenseiten haben könnte, wenn auch die Anpassung an ihn schon längst erfolgt ist".

Interessant ist auch der Hinweis Klapps auf den sog. „Hundetanz der australischen Eingeborenen"; die von ihm beigegebene Abbildung zeigt jedenfalls, daß dem Australier das Laufen auf Händen und Füßen leichter als dem heutigen Menschen fiel*).

*) Auch die moderne Kunst hat ein „kriechendes Mädchen" geschaffen. Vgl. die Abbildung des Werkes von Georg Kolbe, das auf der deutschen Ausstellung in Rom zu sehen war. Kunst für Alle v. 1. Sept. 1911. S. 550.

Das Kriechverfahren nach Klapp.

Es lag nahe, ein solches Kriechverfahren[27]) auch für die Behandlung der rachitischen Verkrümmungen der Wirbelsäule zu empfehlen. Wenn auch schon Albrecht 1887 auf diejenigen chirurgischen Krankheiten hinwies, welche die Menschen sich dadurch erworben haben, daß sie in die aufrechte Stellung übergegangen sind und damit die menschlichen pathologischen Skoliosen meinte, so sind seine Voraussetzungen offenbar nicht die richtigen gewesen.

Erst Klapp blieb es vorbehalten, sich 1905 auf eine Methode zur Mobilisierung der Skoliose hinzuweisen, die neben anderen Übungen in der Kriechbehandlung gipfelt. Wenn diese Behandlung nach Klapp wirklich „günstige Bedingungen für die Wirbelsäule schafft und der Vierfüßergang der Entwicklung und Skoliose ungünstig ist, so postuliert Klapp mit Recht die Annahme, daß Vierfüßer unter diesen günstigen Bedingungen nicht an Skoliose erkranken dürften.

Und in der Tat muß man mit Klapp darüber staunen, wieviele skoliotische Zweifüßer und wie wenige skoliotische Vierfüßer es gibt.

Daraus folgert Klapp mit Recht, daß „der Vierfüßergang zur Behandlung der menschlichen Skoliose herangezogen zu werden verdient."

Der Quadrupedengang bei der Behandlung von Krankheiten der Wirbelsäule hat seine Vorläufer.

Die Behandlung der Skoliosen durch Quadrupedengang finde ich zuerst erwähnt in einer Arbeit vom Vater Pravaz[28]), in der es heißt: „Le conseil donné par un médecin étranger de faire marcher à quatre pattes les sujets affectés de déviation latérale, ne se présente d'abord à l'esprit que comme une conception bizarre. Cependant l'observation sur laquelle, sans doute, a été fondé ce précepte, singulier en apparence, mérite quelque attention. En effet, si l'on fait fléchir d'arrière en avant les sujets dont l'épine est deviée latéralement, on remarque que les courbures alternatives qui existent dans le sens diminuent considérablement, et s'effacent même quelquefois d'une manière complète . . . En admettant ce fait facile à constater, la progression sur deux câbles tendus parallèlement à l'aide des pieds et des mains, devient, ainsi que je l'ai dit, un exercice très rationnel."

Der fremde Arzt, auf den Pravaz anspielt, ist vielleicht Dr. Verral[29]), der 1836 in der Westminster Medical Society in London über die Entstehung und die Erfolge seiner neuen Methode berichtete.

Obwohl die medizinische Gesellschaft Londons im Jahre 1824 für eine von ihr ausgesetzte Frage über die beste Behandlung der Rückgratsverkrümmungen den Preis Dr. Bampfield[30]) zuerkannte, als bei der Pottschen Krankheit die horizontale Gesichtslage „Facialhorizontalposition" auf einem Federbette empfahl, so glaubt James Coles[31]), daß nicht Bampfield, sondern Verral das ausschließliche Verdienst gebühre, die Prinzipien dieser Heilmethode, die er auch schon praktisch

ein Jahr vor Bampfield in Ausführung gebracht, festgestellt und so in die Wissenschaft eingeführt zu haben (1823)*).

Ohne auf die Schrift von Coles hier näher eingehen zu wollen, die mir im Original jetzt zugänglich geworden ist, so will ich doch erwähnen, daß seine Ausführungen einen gesunden Kern enthalten, insofern er die Zwecklosigkeit der Instrumente und Maschinen bei der Skoliosebehandlung dartut. In demselben vierten Kapitel beschäftigt er sich mit der Rückenlage, auf die schon David und Loder hingewiesen haben; aber erst Baynton habe sie 1813[32]) empfohlen und durch ihn sei sie sehr populär geworden. Coles schildert ihre Nachteile für gewisse Krankheiten und hebt hervor, daß dieses Moment Liston schon auf den Gedanken gebracht habe, die Bauchlage zu empfehlen.

Die „prone position“ von Coles.

Dieser „prone position“, wie sie Coles nennt, ist Kapitel 5 (S. 166—202) gewidmet; ihre Vorteile sollen bedeutende sein, besonders weil die Kranken sehr leicht die lange Fortsetzung einer solchen Lage vertragen, und obgleich sie in leichteren Fällen schon mehrere Stunden des Tags hindurch in Anwendung gebracht, sich nützlich erwiesen habe, so ist Coles sogar ein Fall bekannt, wo die Bauchlage 16 Monate lang ohne Unterbrechung „mit großem Wohlbehagen und Vorteil“ angewendet worden war.

Auch das folgende sechste Kapitel (S. 203—258) ist der Behandlung während der Bauchlage gewidmet, und ein Anhang (S. 261—320 befürwortet die Bauchlage bei der sog. „Spinalirritation“. Der Referent Pauli (l. c.) meint, daß manche Leser sich bei solcher Empfehlung kaum enthalten könnten, „sich vor Lachen den Bauch zu halten“.

Wie dem auch sei, so muß Pauli doch zugeben, daß diese Lagerung „unstreitig zu den beglückendsten Fortschritten“ gehören würde, wenn die „prone position“ in Wahrheit alles das bieten würde, was Coles in seinem Enthusiasmus von ihr rühmt, und dies um so mehr, als die Erfahrung schon damals lehrte, daß die Resultate der orthopädischen Institute nichts weniger als zufriedenstellend sind.

Wir müssen jedenfalls bedauern, daß in dem Werke von Coles eine Abbildung von Verrals Lagerbett sowie eine nähere Beschreibung nicht vorhanden sind.

Die Bauchlage als differentialdiagnostisches Kriterium.

In differentialdiagnostischer Beziehung verdient die Anwendung der Bauchlage genannt zu werden. Denn ist einmal eine Deformität der Wirbelsäule ausgebildet, so hat man bei Kyphosen der Kinder vor allem die rachitische von der spondylitischen zu unterscheiden. Die Möglichkeit, die ersteren durch Ausbiegung auszugleichen, namentlich

*) Eine kurze Nachricht soll sich befinden in den Reports of the Verral charitable Society (vgl. Schmidts Jahrbücher l. c.).

wenn man die Kinder Bauchlage einnehmen läßt und dabei an den Füßen anhebt, unterscheidet die bewegliche rachitische Verkrümmung von der fixierten spondylitischen. In ähnlicher Weise verfährt man bei der Unterscheidung der Wirbeldeformität bei Skoliose, die schmerzlos redressibel ist, wenn sie nicht gerade die höchsten Grade aufweist[33]).

Um das Anfangsstadium einer Skoliose, deren Hauptursache ja nach Böhm und den Äußerungen auf dem letzten Orthopädenkongreß die Rachitis ist, festzustellen, muß man die Kinder bereits um die Wende des ersten Lebensjahres genau untersuchen. Denn in dieser Zeit ist die Rachitis floride, und die Wirbelsäule erfährt die erste dauernde Vertikalstellung. Man muß also in dieser Zeit nach Kirsch[34]) den Zustand des Rückens genau beachten und sein Hauptaugenmerk auf die Torsionserscheinung (Prominenz seitlicher Rückenpartien in sagittaler Richtung) richten. Untersucht man die Kinder im Sitzen oder Stehen, so ist die Rippen- oder Lendentorsion kein ganz zuverlässiges Zeichen der Skoliose, besonders wohl wegen der Unruhe des Kindes. „Aber die Kinder, die auch in gleichmäßiger Bauchlage Torsion zeigten, ließen, wenn sie röntgographiert wurden, eine deutliche Abknickung der Wirbelsäule erkennen.“ Da die Dornfortsatzlinie keinen sicheren Anhalt bietet, so lautet die Vorschrift für die Untersuchung nach Kirsch:

1. Man lege das Kind flach auf den Bauch, die Arme abduziert und gleichmäßig an die Unterlage angelegt, die Beine ausgestreckt, den Kopf abwechselnd nach links und nach rechts gedreht.

2. Dann visiere man das Gesicht in Höhe des Rückens des Kindes über denselben hinweg und wird bei einiger Aufmerksamkeit entdecken, ob einzelne Partien des Rückens des Kindes an einer Seite mehr hervorstehen als an der anderen.

Kirsch betont ausdrücklich, daß es sich bei der klinischen Untersuchung nur um wenig auffallende Unterschiede, dagegen bei der Röntgenphotographie um starke Veränderungen der Wirbel handele.

Zur Behandlung solcher Skoliosen im Anfangsstadium empfiehlt Kirsch von ihm konstruirte Lagerungsbetten[34a]).

Lage mit heraufgezogenen Beinen bei Metastasen eines malignen Tumors in der Lendenwirbelsäule.

Mit an die Brust angezogenen Beinen, zusammengekauert in Rückenlage, dabei den Kopf nach hinten übergebeugt, sah ich einen 56jähr. Tabiker im Bett liegen. Nebenbei bestanden starke Schmerzen. Der Kranke behauptete, gerade in dieser Lage noch die geringsten Schmerzen zu haben. Die genaue Untersuchung des Mastdarms ergab einen palpablen Tumor. Die Autopsie zeigte bereits außer Metastasen in der Leber auch solche in der Lendenwirbelsäule, deren 3. und 4. Wirbel stark prominent war. Ich glaube sehr wohl, daß diese neuralgiformen Schmerzen besonders durch diese zusammengekauerte Lage gemindert werden konnten. (Abb. 6.)

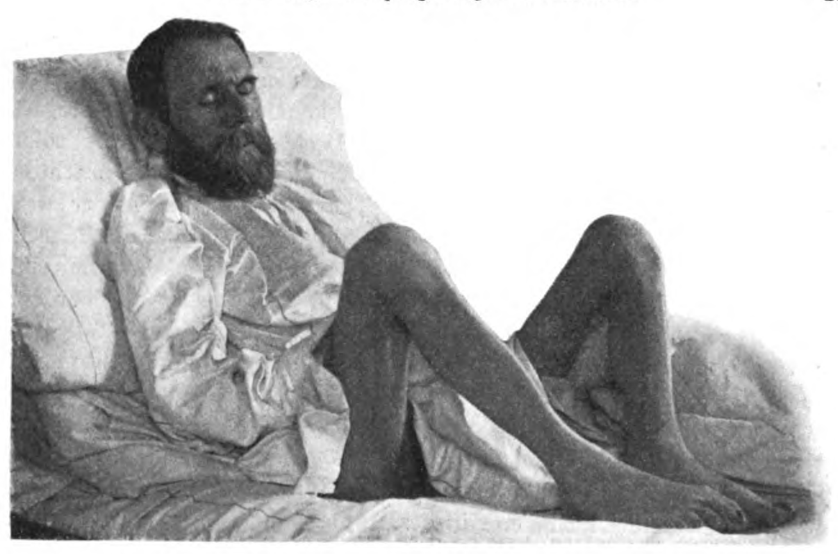


Abb. 6. Lage bei Tabes und Rectumcarcinom mit Metastasen in der Lendenwirbelsäule.
(Eigene Beobachtung.)

Therapeutische Bauchlage bei schweren Kyphoskoliosen.

Bei schweren Kyphoskoiiosen, die zu Kompressionserscheinungen führen, kann die Einhaltung der Bauchlage eine große Erleichterung bringen. Ein von mir in der Leipziger Klinik beobachteter Kranker, bei dem wegen anhaltender Schmerzen die Laminektomie gemacht wurde,



Abb. 7. Therapeutische Bauchlage bei schwerer Kyphoskoliose.
(Eigene Beobachtung.)

bedient sich jetzt sehr häufig, während der Nachtruhe fast immer, der Bauchlage in der Art, wie es Abb. 7 zeigt. Über die therapeutische Bauch- und Knieellenbogenlage im letzten Stadium der Herzinsuffizienz bei Kyphoskoliotikern werde ich auf Grund eigener Beobachtungen weiter unten (S. 423f.) berichten.

Die sog. Zwangslagen bei Erkrankungen des Gehirns.

Ebenso interessant wie diagnostisch schwierig sind die bei Erkrankungen des Gehirns vorkommenden Zwangslagen.

Um nur einige Beispiele zu geben, konnte Curschmann[36]) durch Verletzung der Kleinhirnschenkel bei Kaninchen eine sog. „Seitenzwangslage" erzeugen. Die Tiere fielen konstant auf die Seite, die der des lädierten Schenkels entsprach. Drehte Curschmann solche Kaninchen auf die andere Seite, auf den Rücken oder Leib, oder brachte er sie in irgendwelche andere Stellung, so wurde dieselbe sofort wieder, wenn man sie nicht künstlich fixierte, mit der anfänglichen Seitenlage vertauscht.

Bei einer von Curschmann beobachteten Kranken, die einer Lungenphthise und capillaren Apoplexieen in der Gegend des vorderen und hinteren rechten Kleinhirnschenkels erlag, konnte er 3 Tage lang vor dem Tode dieselbe Zwangslage der Patientin auf der rechten Seite beobachten und auf Grund seiner Experimente die Vermutungsdiagnose stellen, die sich dann auch bestätigte.

Eichhorst[37]) hat diese Zwangsbewegungen weiter studiert, ist aber zu bindenden Schlüssen nicht gekommen. Er ist der Ansicht, daß diese Bewegungen von verschiedenen Hirnbezirken aus ausgelöst werden können. Sehr wichtig ist auch eine Beobachtung von Meynert[38]), bei der es sich um eine Brückenerkrankung handelte, und bei der eine Drehung um die Längsachse des Körpers, und zwar von der erkrankten auf die gesunde Seite stattfand.

Noch heute darf man wohl dem Ausspruche Nothnagels beipflichten: „Vorderhand erscheint es unmöglich, die verschiedenen Modifikationen dieser Zwangsbewegungen bei Kleinhirnschenkelerkrankungen zu feineren diagnostischen Schlüssen zu verwerten[39])."

Jedenfalls werden derartige bei Kranken auftretende Zwangsbewegungen unsere Aufmerksamkeit erregen müssen, um auf Grund aller sonstigen vorhandenen Symptome eine möglichst genaue topische Diagnose stellen zu können.

Therapeutische Hochlagerung des Kopfes bei Hirngeschwülsten.

Wenn auch der Kopfschmerz das konstanteste und in dieser Hinsicht wichtigste Allgemeinsymptom einer Hirngeschwulst ist, so wird er zur Lokaldiagnose recht selten genügen. L. Bruns[40]) hat die wichtige Beobachtung mitgeteilt, daß solche Kranke sich ohne Kopfschmerz zum Schlafen hinlegen, aber erst nach einigen Stunden Schlaf oder erst gegen Morgen mit den heftigsten Schmerzen erwachen. Er glaubt, daß die durch den herabgesetzten Blutdruck während des Schlafs bedingte Lymphstauung eine Rolle spielt, besonders bei den Tumoren der hinteren Schädelgrube, wo die Verschlimmerung der Schmerzen am Morgen nach Bruns Erfahrung besonders häufig ist, weil diese Stelle während des Schlafes am tiefsten liegt. In derartigen Fällen sah Bruns durch hohe Lagerung des Kopfes während der Nacht vorübergehend Linderung eintreten.

Richtige Lagerung bei Sakralanästhesien.

Für die zuerst von F. Cathelin (1901) in Paris erdachte Sakralanästhesie durch Injektion von derartigen Substanzen in den „epiduralen

Raum“ ist die Lagerung des Kranken, wie Läwen[41]) vor kurzem mit Nachdruck betont hat, mit das Wichtigste, um eine entsprechende Wirkung zu erzielen. Cathelin hatte nämlich für seine epiduralen Injektionen die Lagerung des Patienten auf die Seite empfohlen. Will man aber, wie Läwen sich ausdrückt, eine für chirurgische Operationen brauchbare Anästhesie erzielen, so rät er, während der Einspritzung den Kranken, wenn irgend angängig, eine sitzende Haltung einnehmen zu lassen oder ihn doch, wenn man in Seitenlage injizieren will, dann aufzusetzen. Der Grund ist nach Läwen folgender: „Injiziert man, während der Kranke liegt, so fließt im extraduralen Gewebsspalt ein Teil der Flüssigkeit nach oben ab, und man erhält nur unregelmäßige und unsichere hyp- und anästhetische Bezirke in der Dammgegend. Läßt man aber den Kranken nach der Injektion aufgerichtet, so bleibt die eingespritzte Flüssigkeit im untersten Abschnitte des extraduralen Raumes stehen und kommt hier ganz zur Wirkung.“ Nach der Einspritzung muß man unter allen Umständen 20 Minuten warten; und während dieser Zeit bleibt der Kranke in halbsitzender Stellung mit dem Rücken auf dem erhöhten Oberteil des Operationstisches liegen. Die anästhesierende Lösung dringt nun durch die Duralscheiden in die Nervenstämme ein und unterbricht ihre Leitfähigkeit, daß man eine sensible Ausschaltung des 3.—5. Sakralsegments und der Coccygealnerven erhält.

Schlimpert[42]), der sich auch der hohen extraduralen Anästhesie und der Läwenschen Lösung bediente, will die besten Erfolge in Knieellenbogenlage gesehen haben.

Hier sei erwähnt, daß Senator (Berliner klin. Wochenschr. 1895. S. 288) bei Erwachsenen die Lumbalpunktion häufig in Knieellenbogenlage vornahm und Kinder in Bauchlage auf dem Schoß punktierte.

Lagerung nach Lumbalinjektionen von Meningokokkenserum.

Will man dagegen durch Lumbalinjektion, z. B. von Meningokokkenserum, einen wirksamen Heilerfolg erzielen, so macht man die Injektion am besten am sitzenden Patienten, nur bei sehr elenden Kranken im Liegen.

Nach der Injektion des Serums ist das Becken des Patienten für mehrere Stunden stark hochzulagern, um den Abfluß des Serums nach den oberen Teilen des Zentralnervensystems zu erleichtern*).

Beabsichtigt man aber, z. B. zum Zweck der Lumbalanästhesie, eingespritztes Cocain nicht mit dem Liquor cerebrospinalis nach dem Gehirn aufsteigen zu lassen, so kann man, wie es Bier eine Zeitlang tat, eine Gummibinde um den Hals des Patienten legen, die bezweckt, durch venöse Blutstauung im Schädel eine Raumbeengung zu erzeugen[43]).

*) Vgl. die Gebrauchsanweisung des Kgl. Institutes für Infektionskrankheiten in Berlin.

Es ist ja eine bekannte Tatsache, daß sowohl bei den Tuberkulösen als auch bei der übertragbaren Genickstarre infolge der Stellung des Kopfes und mehr noch durch den zu der Genickstarre hinzutretenden. auf die gesamte Rückenmuskulatur sich ausdehnenden Opisthotonus die Kranken nicht die Rückenlage einzuhalten vermögen, sondern häufig eine Seitenlage bevorzugen[44]). Auch trägt der Anblick solcher Kranken in sitzender Stellung im Bett mit heraufgezogenen Knien dazu bei, die Diagnose zu erleichtern. Denn, sucht man die Knie auf die Unterlage herabzudrücken, so wird ein deutlicher Schmerz geklagt. Diese Probe hat denselben diagnostischen Wert wie das Kernigsche Zeichen.

Ich erinnere mich weiter eines Falles von epidemischer Genickstarre. die während der ersten fieberhaften Zeit die bequemste Lagerung in fast gänzlicher Bauchlage fand.

Über die Lage bei Erkrankungen der Respirationsorgane.

Schon die älteren Autoren haben gelegentlich hervorgehoben, daß man durch entsprechende Lagerungen von Kranken bei den verschiedensten Bronchial- und Lungenaffektionen eine größere Expektoration erreichen kann. Doch handelte es sich hierbei stets um zufällige Mitteilungen, so bei Niemeyer[45]).

Oftmals finden die Patienten selbst eine bestimmte Seitenlage heraus. in der ihnen die Expektoration am leichtesten wird.

Erst Traube[100]) hat der Lage der Kranken bei Erkrankungen des Respirations- und Zirkulationsapparates in diagnostischer Beziehung seine volle Aufmerksamkeit gewidmet.

„Wenn wir ans Krankenbett treten", so schreibt Traube[46]), in den Symptomen der Krankheiten des Respirations- und Zirkulations-Apparats, die Curschmann mit Recht ein goldnes Buch genannt hat, „so ist das Erste, was uns in die Augen fällt, die Lage des Kranken."

„Bettlägerige Kranke nehmen häufig eine bestimmte, ihnen ungewohnte Lage ein, die sie mit Widerstreben verlassen und in die sie immer wieder zurückkehren, wenn sie durch äußere Veranlassung daraus entfernt werden. Diese Lage ist ein Produkt des Instinktes. Durch den Instinkt wird der Kranke zum Experimentator. Er experimentiert, bis er eine Lage aufgefunden hat, in der er die wenigsten und geringsten Beschwerden empfindet. Was er unbewußt zu vermeiden oder zu vermindern strebt, ist entweder Schmerz oder peinigender Husten oder Atemnot. Die Lage, die ihm die meiste Linderung bringt, wird er beizubehalten suchen. Sie muß aber begreiflich verschieden sein, je nach den Bedingungen, die den Schmerz, den Husten, die Atemnot verursachen."

Bereits G. C. Lichtenberg, ein feiner Selbstbeobachter, notierte: „Wir liegen oft mit unserm Körper so, daß gedrückte Teile uns heftig schmerzen; allein, weil wir wissen, daß wir uns aus dieser Lage bringen können, wenn wir wollen, empfinden wir wirklich sehr wenig."

Zur Lagerung bei schweren Bronchopneumonien im frühen Kindesalter.

Zu dieser Frage haben sich Gregor, Bartenstein und Tada sowie besonders Ibrahim[45a]) geäußert. Ibrahim läßt solche Kinder spazieren tragen in aufrecht sitzender Stellung auf dem Arm der Pflegerin. Diese Maßnahme ist der Rückenlage im Bett weit vorzuziehen, die einen ungünstigen Einfluß auf die hinteren unteren Lungenabschnitte ausübt; denn dort pflegen sich mit Vorliebe die konfluierten Pneumonien auszubilden. Falls die Atemnot nicht gesteigert wird, kann man auch versuchen, durch häufigen Lagewechsel des Kindes eine hinreichende Lüftung dieser paravertebralen Lungenteile zu erzielen.

Von Feer[45a]) und Salge[45a]) wird der Rat gegeben, die Kinder zeitweise auf den Bauch zu legen.

Ibrahim hält dieses Verfahren in leichten Fällen für nützlich, in schweren möchte er eher davon abraten, weil dem Zwerchfell in dieser Lage eine wesentlich größere Arbeit aufgebürdet wird, da es das ganze Gewicht des Kindes von der Unterlage abdrängen muß, wenn es ausgiebig in Funktion treten soll. Daher empfiehlt Ibrahim gelegentlich eher eine Art Knieellenbogenlage bzw. Kniegesichtslage, also eine Bauchlage mit angezogenen Oberschenkeln, die Säuglinge mitunter ganz gut eine Zeitlang einhalten können.

Die Lage bei der Brustfellentzündung.

Beim Beginn der Pleuritis liegen die Kranken dann, wenn sie überhaupt eine Seitenlage einnehmen, stets auf der gesunden Seite; sie vermeiden hartnäckig die Lage auf der kranken Seite, weil durch die letztere Schmerz und Hustenreiz vermehrt werden.

Im weiteren Verlauf dieser Krankheit gestalten sich die Verhältnisse anders, wenn der Erguß unter Abnahme der Schmerzen einen bedeutenden Umfang erreicht hat. In diesem Stadium liegt der Kranke häufig auf der affizierten Seite: Die Umrisse der Erklärung hierfür finden sich schon bei Morgagni[47]). Traube[100]) gibt folgende: „Würde der Kranke mit einem großen Pleura-Exsudate sich auf die gesunde Seite lagern, so würde die Flüssigkeit mit ihrem vollen Gewicht auf dem Mediastinum lasten, und dasselbe, als eine dehnbare Haut, stärker in die gesunde Seite hineinwölben und so den Raum der gesunden Brusthälfte verkleinern. Die Lunge der gesunden Seite würde dementsprechend ein kleineres Volumen einnehmen müssen, und mit der Verkleinerung der Atmungsfläche würde die ohnehin schon verringerte Wechselwirkung zwischen Luft und Blut noch mehr beeinträchtigt werden.“

Nicht minder wichtig erscheint Traube ein zweites Moment. „Durch das oft viele Pfunde betragende Exsudat wird das Gewicht der kranken Körperhälfte vergrößert. Läge der Kranke auf der gesunden Seite, so hätte er bei jeder Inspiration, die nun größtenteils

oder ausschließlich dieser Seite obliegt, ein größeres Gewicht zu heben, als bei der Lage auf der kranken Seite. Die ohnehin angestrengten Respirationsmuskeln müssen leichter ermüden, und die Folge dieser Ermüdung wäre eine Verlangsamung des Lungengaswechsels und damit stärkere Atemnot."

Seitenlage als Zwangslage.

Die Seitenlage als Zwangslage erhält nach der Hofbauerschen[53]) Erklärung nunmehr auch eine andere Bedeutung, seitdem man durch die Röntgenuntersuchung weiß, daß die Zwerchfellhälfte der Seite, auf der man ruht, sich nicht weniger, sondern im Gegenteil viel stärker bewegt, als die andere Hälfte, welche ihrerseits fast ruhig steht.

Therapeutische Zwangslage bei Pleuritis sicca mit Armfesselung (E. Kuhn).

Zur Behandlung der tuberkulösen Pleuritis sicca hat jüngst E. Kuhn[47a]), der Erfinder der Lungensaugmaske, ein Verfahren angegeben, das ebenso einfach wie wirksam sein und allen Indikationen am ehesten gerecht werden soll. Die einfache Technik des Verfahrens ist kurz die, daß der Arm der erkrankten Seite durch Kreuzbindentouren mittels einer weichen Flanellbinde um das Handgelenk an den Oberschenkel der gesunden Seite bei zunächst etwas gebeugten Oberschenkel angebunden wird. Wird der Oberschenkel gestreckt, so wird der angebundene Arm und mit ihm die Schulter so stark heruntergezogen, daß die Kranken gewöhnlich gezwungen sind, sich etwas nach der erkrankten Seite herüberzubiegen. Die Atmung der erkrankten Seite wird dadurch auf ein Minimum beschränkt, besonders sobald die Kranken sich an die vorwiegende Atmung mit der gesunden Seite gewöhnt haben. Diese Lage mit Armfesselung soll nach Kuhn bis zum Schwinden des Fiebers ungefähr 14 Tage ohne Unterbrechung angewandt werden.

Die Seitenlage bei Lungencavernen.

Nach Traube können Kranke, die an Hohlräumen im Lungenparenchyme, von deren Innenfläche tropfbare Flüssigkeit in größerer Menge abgesondert wird, zu stetiger Seitenlage gezwungen werden. Je nachdem es sich um Cavernen oder um Absceßhöhlen in den Lungen handelt, so wird das Verhalten der Kranken in bezug auf ihre Lage doch ein verschiedenes sein.

„Die Tuberkulösen liegen, falls sie überhaupt eine audauernde Seitenlage einnehmen, gewöhnlich auf der gesunden Seite, fast konstant sogar, wenn die linke Lunge die ergriffene ist. Dagegen wird beim Vorhandensein von Absceßhöhlen die Lage auf der kranken Seite vorgezogen." Die Ursache dieses verschiedenen Verhaltens liegt nach Traube in der Menge und Beschaffenheit des Sekretes dieser Höhlen. Denn bei Tuberkulösen pflegt die Menge der von der Caverne geliefer-

ten Absonderung eine im Verhältnis zur Ausdehnung der absondernden Fläche gering zu sein, und das Sekret selbst bildet eine zähe, gleichsam festweiche Masse. „Bei solchen Kranken wird also, wenn sie auf der gesunden Seite liegen, wenig oder nichts vom Sekrete in die Luftröhre fließen, da es, um diese Massen durch die mit der Höhle zusammenhängenden Bronchien zu treiben, erst der mächtiger wirkenden Kraft des Hustenstoßes bedarf. Der Kranke wird also ungehindert auf der gesunden Seite liegen können, während die Lage auf der kranken Seite wegen der Entzündung des die Höhle umgebenden Parenchyms Schmerz und Hustenreiz steigern würde."

Über die Lage bei Lungenabscessen.

Bei Absceßhöhlen wird dagegen, bei der relativ größeren Menge eines mehr flüssigen Exsudates, bei der Lage auf der gesunden Seite viel Sekret in die Trochea abfließen, und so durch Berührung der sensiblen Schleimhaut Husten und Atemnot erregt werden. „Begreiflich", so schließt Traube seine Ausführungen, wird der Kranke sich hüten, solchen Zustand freiwillig hervorzurufen, sondern warten, indem er auf der kranken Seite liegt, bis das Sekret bei zunehmender Menge von selbst abfließt, was nur nach größeren Zwischenräumen eintritt, innerhalb deren er sich relativ wohl fühlt."

In demselben Sinne bemerkt Leyden[47b]), Traubes Schüler, daß, wenn der Kranke im Bette liegt, so instinktiv immer eine solche Lage einnimmt, daß das putride Sekret in den Luftwegen nicht viel umherfließt, während beim Umhergehen die Gefahr der Aspiration desselben in gesunde Lungengebiete naheliegt.

Die andere Frage ist, ob es nicht zweckmäßig, derartige Kranke wenigstens zeitweise eine solche Lage einnehmen zu lassen, die den Absceß des brandigen Sekretes nach der Trachea begünstigt und damit eine Art natürlicher Drainage der Brandhöhle ermöglicht.

Über die Lage beim Pneumothorx.

Nach entstandenem Pneumothorax liegt der Kranke, wie Stokes[48]) bemerkt, doch auf der leidenden Seite. Doch zwingt, wie Houghton beobachtet hat, die Heftigkeit des pleuritischen Schmerzes die Kranken, sich auf die gesunde Seite zu legen, trotz der vermehrten Beklemmung, welche diese Veränderung bewirkt.

Stokes beobachtete selbst einen Fall, in dem die Not, die durch den Schmerz beim Liegen auf der anderen Seite entstand, überaus qualvoll war, aber endlich siegte doch das Bedürfnis zu atmen, über den Schmerz, und zwang den armen Kranken, den letzteren als das geringste Übel zu ertragen. Wenn die Heftigkeit des Schmerzes vorüber ist, nachdem eine Veränderung der Lage während seiner Fortdauer vorgenommen war, so legt sich der Kranke in der Regel wieder auf die leidende Seite[48]).

Die Atmung des Kranken beherrscht seine Lage.

Wir sehen also, daß die Atmung des Kranken bis zu einem gewissen Grade seine Lage beherrscht[49]). Je größer das Luftbedürfnis, je stärker die Dyspnoe, um so weniger vermag ein Herz- oder Lungenkranker in der Rückenlage zu verharren.

Orthopnoe.

Man bezeichnet diese Form der sitzenden Dyspnoe als Orthopnoe. Sie kommt, wie wir wissen, bei den verschiedensten Atmungsbehinderungen vor, sowohl bei den von der Lunge, als auch bei den vom Herzen oder den Unterleibsorganen ausgehenden; sie kennzeichnet aber jedenfalls die höchsten Grade der Störung des Lungengaswechsels.

Die Orthopnoe bedingt also eine typische Störung der Lage: solche orthopnoische Kranke bleiben nicht in Rückenlage im Bette, sondern sitzen „aufrecht atmend", weil sie hierbei mehr Luft haben.

Diese Erscheinung wurde früher dadurch erklärt, 1. daß erst beim Sitzen sich die accessorischen Inspirationsmuskeln betätigen können. 2. dadurch, daß infolge einer besseren Beweglichkeit des Zwerchfells beim Aufsitzen das Gewicht von Leber und Milz, die in Rückenlage das Zwerchfell am inspiratorischen Niedertreten verhindern, in Wegfall kommt.

Gegen die Richtigkeit der ersteren Annahme sprechen nach Ludwig Hofbauer[50]) die Resultate der pneumographischen Untersuchung, die stets Erschwerung der Ausatmung ergibt, in vielen Fällen bei völligem freien Inspirium. Die Inspiration bedarf also keiner Verbesserung oder Erleichterung; überdies widerspricht die Beobachtung des Zwerchfells am Röntgenschirm[51]) der zweiten Ansicht älterer Forscher. „Die respiratorischen Exkursionen des Zwerchfells werden weitaus mächtiger in Rückenlage als beim Sitzen und Stehen." Wie Hofbauer weiter gezeigt hat, rückt das Zwerchfell beim Aufsitzen um ein ganz beträchtliches Stück herab und steigt bei Rückenlage um ebenso viel wieder hinauf. Noch viel mehr rückt die Zwerchfellkuppel nach abwärts, wenn der Patient sich niedersetzt und dermaßen seine Bauchdecken erschlaffen lassen kann.

Die Orthopnoe verbessert also die Ausatmungsmöglichkeit durch zwei Faktoren:

1. wird durch Niederrücken des Zwerchfells die vitale Retraktionskraft der Lungen gesteigert;

2. kann die Bauchwandmuskulatur sich mit ihrer ganzen auxiliären Exspirationskraft betätigen.

Auch die Einatmung wird bei dieser Körperlage gefördert, dadurch, daß das Zwerchfell ohne jeden Widerstand in den Bauchraum hinabtreten kann, während beim Liegen das Gewicht der Baucheingeweide auf seiner Unterfläche als Widerstand lastet.

Die nachts auftretende Orthopnoe erklärt Hofbauer[52]) so, daß

beim Sitzen elastische Kräfte die Ausatmung besorgen, so daß die Einatmung nicht erschwert ist, während beim Liegen die Ausatmung und die Einatmung erschwert sind und Muskelkräfte, also die Hirnrinde, in Funktion treten müssen.

Der Kranke beherrscht aber seine Atmung, und damit seine eigene Lage, nur so lange, als er bei Bewußtsein ist. Handelt es sich um Kranke, deren Sensorium so benommen ist, daß ihnen das Gefühl des Luftmangels nicht mehr klar wird, oder daß sie bereits durch ihre Krankheit so geschwächt sind, daß es ihnen an den nötigen Kräften fehlt, sich aufrecht zu halten, so sinken sie in sich zusammen. Diese Zeichen sind von übler prognostischer Bedeutung. Schließlich geraten derartige Kranke sub finem vitae in die sog. passive oder zusammengesunkene Lage d. h. bei jedem Versuch, sie höher zu legen, rutschen sie wieder nach unten, dem Bettende zu.

Endlich sind hier diejenigen Fälle zu erwähnen, wo Kranke zwar bei einer bestimmten, von ihnen mit peinlicher Sorgfalt innegehaltene Lage relativ frei von Dyspnoe sind, beim Wechsel derselben aber sofort von unaufhörlichem Hustenreiz befallen werden. Bei solchen Symptomen, besonders wenn sich eine plötzliche Expektoration eines meist eiterartigen Auswurfs hinzugesellt, muß man an das Vorhandensein eines größeren Hohlraums im Cavum thoracis denken.

Auf solche Weise können die verschiedensten Lagen, ja selbst gezwungene Bauchlagen resultieren. Hierher gehört folgender von Traube beobachteter Fall.

Bauchlage bei einem Fall von Lungenentzündung.

Traube[100]) hält es für eine Seltenheit, daß man Kranke mit Affektion des Respirationsapparates in der Bauchlage antrifft. Er hatte nur einmal Gelegenheit, sie zu sehen bei einem Kranken, der von einer primären Lungenentzündung befallen war. „Der Kranke nahm die Bauchlage ein, weil er angeblich in dieser Lage die geringsten Beschwerden empfand. In der Tat war der Sitz der Pneumonie hier ein ganz ungewöhnlicher. Gemeinhin pflegt die sogenannte primäre oder croupöse Lungenentzündung, die bei uns besonders in den Monaten März, April, Mai viele Menschen aus den arbeitenden Klassen befällt, ihren Ausgang von den hinteren Lungenpartien zu nehmen, meist von den unteren, häufig aber auch von den oberen. und erst von hieraus sich nach vorn zu verbreiten. Bei unserem Kranken aber war ihr Sitz von Anfang an in den vorderen Partien beider Lungen. Er behauptete nun, bei der Rückenlage oder Seitenlage häufiger und stärker husten zu müssen, als in der Bauchlage, und nahm erst nach bestandener Pneumonie wieder die Rückenlage ein."

Der Grund dieses sonderbaren Verhaltens war nach Traube wahrscheinlich folgender: „In den Bronchien der entzündeten Teile fand eine starke Sekretion statt, und da bei der Rückenlage der Sekretionsherd über dem Niveau der Trachea lag, so floß das Sekret in diese

ab, wodurch Hustenreiz und mit den Hustenanfällen Dyspnoe eintrat. In der Bauchlage wurde der Abfluß der Flüssigheit verzögert, und daher hatte der Kranke geringere Beschwerden."

Häufiger Lagewechsel bei Verdacht auf Lungenhypostasen.

Bei der Bekämpfung der Lungenhypostasen kommt es, wie Jürgensen[54]) sich so richtig ausdrückt, vor allem darauf an: zu „verhindern, daß die Schwerkraft längere Zeit hindurch in einer und derselben Richtung wirke".

„Hat man den Verdacht, es könne zur Hypostase kommen", fährt Jürgensen fort, „dann sorge man dafür, daß der Kranke häufig seine Lage ändere, daß er dann auf der rechten, dann auf der linken Seite ausruhe, stütze ihn durch Kissen und lasse die einfache Rückenlage nicht anhaltend einnehmen. Gestatten es die Umstände, daß der Kranke auf dem Bauche liegen kann, so sorge man dafür. Heftigere Schmerzen bei jeder Bewegung geben hier ein manchmal unübersteigbares Hindernis ab."

Lagewechsel bei Typhus abdominalis.

Am häufigsten wird man bei Typhuskranken diese Regel beobachten müssen, was Curschmann[55]) auch ausdrücklich betont, wenn er schreibt: „Während im Beginn der Krankheit ruhige Rückenlage das Naturgemäße und Vorteilhafteste ist, soll man auf der Höhe und gegen Ende des Fieberzustandes auf Wechsel der Lage halten, besonders zur Verhütung von Lungenhypostasen öfter die Rücken- mit der Seitenlage vertauschen lassen."

Zum Beweise, daß diese Erkenntnis noch gar nicht so lange in das Bewußtsein der Ärzte übergegangen ist, führe ich nur an, daß Charles Murchison[56]), dessen typhoide Krankheiten immer noch ein klassisches Werk darstellen, des häufigen Lagewechsels bei solchen Kranken mit keinem Wort gedenkt.

Geradezu beweisend ist in dieser Beziehung Jürgensens[57]) Beobachtung: Bei einem Typhösen war wegen Thrombose einer Schenkelvene das Bein in eine Lade gelegt und der Kranke dabei etwas mehr in die linke Seitenlage gebracht worden. Die infolgedessen entstehende Hypostase nahm einen schmalen seitlichen Abschnitt der Lunge ein, der genau dem am tiefsten gelegenen Teile entsprach.

Für derartige Fälle müssen bestimmte Lagerungen der Kranken zu Heilzwecken geradezu verlangt werden; ja, es muß manchmal eine Lage gewählt werden, „die den Wünschen der Kranken keineswegs entspricht", wie sich C. Gerhardt[58]) ausdrückt.

Gerhardt meint damit geradezu die Verhütung oder Beseitigung von Atelekstasen und Hypostasen der Lunge im Verlaufe schwerer fieberhafter Krankheiten und schreibt: „Wiewohl auch Masern, Fleckfieber und andere in der Richtung in Frage kommen können, liefern doch die Unterleibstyphen das bestge-

kannte Beispiel. Typhöse sollen frühzeitig in abwechselnder Seitenlage durch Kissenunterstützung oder sonstwie halbstundenweise gelagert werden. Zeitweise Unterbrechung der Rückenlage hat ja auch noch andere Vorteile. Wenn um die dritte Woche Katarrhe der Atmungsorgane sich einstellen und an einer Seite Dämpfung und Rasseln am untersten Teile des Unterlappens beginnen, genügt oft fleißige Seitenlage auf der gesunden Seite, um diese Störung in wenigen Tagen wieder auszugleichen. Steht das Bett, was freilich nicht zu wünschen, mit einer Seite an der Wand, so findet sich meistens die Verdichtung auf der Seite, auf die der Kranke zu liegen kommt, wenn er sich nach außen kehrt. Lagert man ihn in diesem Falle umgekehrt, so daß die genannte Seite nach außen liegt, so ist damit schon die Nötigung gegeben, sich öfter auf die gesunde Seite zu legen."

Nach diesen zu beherzigenden Worten fährt C. Gerhardt fort:

„Gerade bei Typhösen ist der Segen guten Wartepersonals statistisch zu erweisen. Manche Kollegen werden sich noch erinnern, wie vor Einführung der neueren Grundsätze in die Behandlung dieses Leidens so manche Kranke an Decubitus zugrunde gingen. Gutes Wartepersonal wird ihn durch Reinlichkeit und passende Lagerung leicht verhüten, auch das Beste wird ihn, wenn er einmal eingerissen, schwer zur Heilung bringen. Auch da spielt geschickte Lagerung die Hauptrolle. Auch die Schluckpneumonien Typhöser kommen hauptsächlich auf Rechnung ungeschickter Fütterung durch das Wartepersonal. Mit Recht sagte dereinst Griesinger, daß an dem günstigen Ausgang einer Typhuserkrankung die Wärterin ebensoviel Verdienst habe, wie der Arzt."

Besonders schwierig ist die Komplikation von Typhus mit Kyphoskoliose, wie Strümpell[59]) hervorhebt. Denn wir wissen, welche große Bedeutung die chronischen Atelektasen nicht nur, sondern auch die akuten beim Typhus haben. Hier ist durch öfteres Umlegen des Kranken usw. bei großer Sorgfalt und Aufmerksamkeit viel zu erreichen.

Über die richtige Lagerung der Ertrunkenen.

Die erste Hilfe bei Ertrunkenen besteht darin, die Einleitung künstlicher Atmung sofort bei einer Lagerung des Patienten zu beginnen, die das Wiederausfließen des Wasser aus dem Respirationstraktus möglichst begünstigt. Dazu wird der Ertrunkene mit dem Gesicht nach unten niedergelegt, während gleichzeitig durch Kissen, Decken oder die zusammengelegten Kleider, die unter den Leib geschoben werden, das Becken höher gelagert wird. Dadurch werden auch Mund und Nase von der Unterlage abgehoben und bleiben für die Atmung frei. Indem man nun vom Rücken her den Brustkorb beiderseits zusammendrückt (Abb. 8), bewirkt man erstens direktes Ausfließen des etwa in die Lungen eingedrungenen Wassers, und zweitens kann man, abwechselnd durch Kompression und Nachlassen, auch vom Rücken her die künstliche Atmung in ausgiebiger Weise durch-

führen. Hört das Ausfließen des Wassers bei Vornahme dieser Manipulationen auf, dann kann der Kranke auch auf den Rücken gelegt werden[106]).

Dieselbe Methodik schildert, wenn auch kürzer, Rupprecht[107]); jedenfalls legt auch er die Verunglückten zuerst auf den Bauch und dreht sie dann in Rückenlage.



Abb. 8.
(Nach Esmarch.)

Weniger wirkungsvoll erscheint mir die Angabe in dem jetzt vielgebrauchten Krankenpflegelehrbuch (Berlin 1910, S. 244), wo es heißt: „Man lagere den Verunglückten mit etwas erhöhter Magengegend auf den Rücken und rolle den Körper mehrmals auf die linke Seite, damit das verschluckte Wasser aus dem Munde ausfließen kann.

Therapeutische Lagerung bei chronischen Erkrankungen des Bronchialbaums.

Wieviel man in therapeutischer Beziehung durch richtige Lagerung bei chronischen Erkrankungen des Bronchialbaums erreichen kann, beweisen die Worte Friedrich v. Müllers[60]): „Solange die Chirurgie uns keine bessere Hilfe als bisher bei der Behandlung der Bronchialerweiterung bringen kann, sind wir darauf angewiesen, die Entleerung des Bronchialinhaltes nach oben zu befördern. Dies geschieht, wie Gerhardt immer auf das nachdrücklichste betonte, und wie auch Quincke lehrt, am besten in der Weise, daß man den Kranken mehrmals am Tage diejenige Haltung einnehmen läßt, bei der er am meisten husten und auswerfen muß, also die Knieellenbogenlage, eine Hängelage oder wenigstens eine horizontale Seitenlage. Erst wenn der Bronchialinhalt möglichst expektoriert ist, kommen die Inhalationen desinfizierender Dämpfe an die Reihe.“

Curschmann pflegte in der klinischen Vorlesung geradezu von der sog. „Toilette des Bronchialbaums“ zu sprechen.

Gerhardts Handgriff zur Beförderung der Expektoration in Seitenlage.

C. Gerhardt[61]) gedenkt schon in seiner ersten Arbeit „Über die Behandlung des Lungenemphysems durch mechanische Beförderung der Expektoration" eines Kranken mit bronchiektatischer Höhle im linken Unterlappen. Unterwarf er diesen seinem nach ihm genannten Handgriff — Händedruck auf die Brust- und Bauchwand während der Exspiration —, so tat er dies täglich bei der Visite in der rechten Seitenlage.

Denn, wie Gerhardt[62]) später resümierte, befördert bei einseitiger Bronchiektase und bei Lungenbrand öftere Lage auf der gesunden Seite den Abfluß des Auswurfs, so daß er bei kürzerem Verweilen in den Luftwegen weniger der Zersetzung anheimfällt. Auch werden die Einatmungen desinfizierender Dämpfe dann viel wirksamer sein, wenn sie in Lage auf der gesunden Seite gemacht werden. „Die Furcht", fügt Gerhardt hinzu, „durch Hinüberfließen des zersetzten Sekrets in die Bronchien der gesunden Seite den krankhaften Vorgang in diese sich fortpflanzen zu sehen, dürfte nur ausnahmsweise bei sehr reichlichem und sehr bösartig beschaffenem Auswurf begründet sein."

Was die oben erwähnte Atemgymnastik bei Emphysemkranken anlangt, so soll man nach Zinn[63]) den Brustkorb ähnlich wie bei der künstlichen Atmung mit den zu beiden Seiten aufgestemmten Händen zusammenpressen. Dieser Handgriff, der sehr einfach und von entschiedenem Nutzen ist, muß wochenlang (täglich mehrere Male während einiger Minuten) geschehen. In der Weise wurde er an der Gerhardtschen Klinik geübt, und auch andere, wie Roßbach, Steinhoff und Egger, haben sich anerkennend darüber geäußert, weniger v. Criegern[74]) (S. 90).

Man kann diese Prozedur auch so ausführen, daß man den Patienten die Kompression des Brustkorbs mit beiden Händen selbst machen läßt; diese Übung wirkt zugleich als Expektorans: denn bei der vertieften Exspiration tritt Hustenreiz auf, der Schleim wird gelockert und abgestoßen. Nach Goldscheider[64]) ist diese Maßnahme auch für chronische Bronchitis ohne gleichzeitiges Emphysem brauchbar, wie Gerhardt[65]) auch schon in seiner zweiten Arbeit betont hat.

Sehr zweckmäßig ist auch der Apparat, den sich ein Patient Strümpells zurechtmachte. Dieser nahm zwei schmale Bretter, die an ihren Enden durch eine entsprechend lange Schnur verbunden waren, versah sie noch mit einem an die Brustwand angepaßten Aufsatze und legte sie flach in der Weise auf die beiden Seiten des Brustkorbs, daß ihre freien Enden nach vorn etwa $^1/_2$—1 Fuß vorragen und als einarmige Hebel dienen können. Durch ihr Zusammendrücken kann der Kranke selbst bei jeder Exspiration ohne alle Anstrengung einen erheblichen Druck auf seinen Thorax ausüben[66]).

Lagerung auf dem Bauch nach Gerhardt.

Gerhardt hat auch noch eine andere Ausführung angegeben, die sich besonders für Kranke „mit chronischer Bronchitis und reichlicher Absonderung“ eignet. „Der Kranke legt sich auf den Bauch und kreuzt die Arme auf dem Rücken; die Fußsohlen stemmen sich an das untere Ende des Bettes, oder die Fußspitzen drücken sich fest gegen die Matratze; ein kleines Kissen liegt unter dem oberen Teile der Brust, auf ein zweites stützt sich die Stirn. Unter tiefen Atemzügen macht der Kranke bei jeder Ausatmung eine kräftige Streckbewegung in den Fußgelenken, durch die die Brust gegen das Kissen gedrückt wird[65]).“

Das Verfahren, das an Einfachheit nichts zu wünschen übrig läßt, kann ohne Beihilfe eines Zweiten und ohne Apparat durchgeführt werden. Den gewünschten Effekt kann man an lauten Raschelgeräuschen leicht erkennen.

Es mag hier mit Goldscheider betont werden, daß „bei Fettleibigen, Atheromatösen und zu Kopfkongestionen Neigenden“ die modifizierte Stirn-Bauchlage kontraindiziert ist, wie überhaupt Goldscheider[64]) diese Therapie nur für jugendliche Personen zuläßt und das erstgenannte Verfahren Gerhardts[61]) im allgemeinen vorzieht.

Quinckes Hochlagerung als therapeutischer Faktor.

Ungefähr gleichzeitig mit Gerhardt gedenkt H. Quincke[67]) eines anderen Verfahrens, um bei „manchen Fällen chronischen Katarrhs mit Ektasie der Bronchien“ den Sekretabfluß zu befördern: er macht sich dazu die „Wirkung der Schwere“ zunutze, die bisher wenig oder gar nicht verwendet sei.

Quincke schreibt über die Anwendung dieser Lagerungstherapie wie folgt:

„Bekanntlich husten viele dieser Patienten bei Tage wenig, in der ersten Hälfte der Nacht kaum, um dann gegen Morgen ein ganzes Spuckglas voll eitrigen Schleims zu entleeren. Dieser Verlauf zeigt, daß das Sekret sich in den Bronchien der Unterlappen angesammelt haben muß und erst bei einer gewissen Füllung der letzteren der Hustenreiz ausgelöst wird.“

Auf diese Überlegung hin versuchte Quincke nun, „die Patienten zur Zeit des Abklingens dieser Hustenperiode, also etwa morgens um 6 oder 8 Uhr, für 2 Stunden flach liegen zu lassen, damit der Rest des Sekrets, der durch die Kompression beim Husten nicht so leicht ausgedrückt werden kann, leichter nach den großen Bronchien hin abfließe. Die Kranken gewöhnen sich, wenn auch manchmal mit etwas Schwierigkeit, an die ungewohnte Lage und lernen auch in ihr unter Seitwärtsdrehung des Kopfes zu expektorieren“.

Nach einigen Tagen ließ Quincke das Fußende der Bettstelle etwa um 20—30 cm erhöhen, so daß die Körperachse kopfwärts geneigt lag und der Abfluß des Sekrets an den Unterlappen noch mehr er-

leichtert wurde. In manchen Fällen wurde diese künstliche Lagerung gegen Abend noch einmal für einige Stunden wiederholt.

In den geeigneten Fällen zeigt sich bei dieser Quinckeschen Lagerung oft schon in einer Woche eine merkliche und nach zwei bis vier Wochen eine beträchtliche Verminderung der Sekretion. Besonders passen diejenigen Fälle chronischer Bronchitiden dafür, die zu zylindrischer oder sackförmiger Ektasie in den unteren Lappen geführt haben, namentlich zur Zeit der Exacerbation, wo große Mengen schleimig-eitrigen, wenig lufthaltigen Auswurfs vorhanden sind.

Diese Lagerungstherapie nützt daher gewöhnlich nichts bei diffuser, namentlich frischer Bronchitis mit gleichmäßiger allgemeiner Sekretion, bei Eiterhöhlen, die seitlich oder unvollkommen mit dem Bronchialbaum kommunizieren (also auch nicht bei durchgebrochenen Pleurenempyemen), oder bei solchen Höhlen, deren Sekret durch seine reizende Beschaffenheit eine kontinuierliche, reichlich katarrhalische Absonderung auf der Bronchialschleimhaut erzeugt.

In praxi, so betont Quincke, ist es bekanntlich häufig nicht leicht, in Fällen reichlichen Eiterauswurfs die einen von den anderen Fällen zu unterscheiden; hier kann das Verfahren eben durch Ausbleiben des Erfolges bis zu einem gewissen Grade auch zur Präzisierung der Diagnose beitragen.

Der Quinckesche Versuch in diagnostischer Beziehung.

v. Criegern[68]) geht in der diagnostischen Bedeutung der Quinckeschen Lagerung mit Recht „viel weiter", besonders als Quincke selbst. v. Criegern stellt für die Diagnose auf Bronchiektasie geradezu die Forderung auf, „experimentell die Entleerungsmöglichkeit der Höhle durch eine bestimmte Lagerung nachzuweisen". Und v. Criegern nennt dies kurzweg den Quinckeschen Versuch.

Soll der Quinckesche Versuch gelingen, so muß:

1. das Sputum locker sein oder „flockig", bei zu schleimigen und geballten (Sp. globosum) geht es nicht;

2. muß ein Hohlraum da sein oder mehrere, in denen sich das Sputum ansammeln kann. An die Stelle einer oder einiger großer Höhlen kann auch ein Röhrensystem treten;

3. muß der Hohlraum im wesentlichen den Unterlappen angehören.

Der springende Punkt ist, „in welcher Weise die Höhlen mit dem Bronchialbaum kommunizieren müssen" (v. Criegern).

Nach F. A. Hoffmann[68a]) muß die Stenose der Bronchien als das wichtigste Hindernis für die Herausbeförderung des Auswurfs und die Ursache dafür betrachtet werden, daß der Inhalt einen gewissen Druck auf die Wandung ausübt. v. Criegern glaubt, daß man bei negativem Erfolg des Quinckeschen Versuches auch an „etwaige Ventilwirkung bei der Tieflagerung" denken müsse (l. c. S. 90).

Dies hat z. B. eine Beobachtung O. Jacobsons[69]), die einen 22jährigen Schuster betraf, ergeben:

Bei einem Quantum von 450 ccm eines penetrant stinkenden Sputums wurde mit Bettlage, Terpentininhalationen usw. keine wesentliche Änderung des Befindens erzielt.

Nach 6tägiger Quinckescher Lagerung mit allmählicher Erhöhung des Bettendes wird innerhalb je 30—45 Minuten Lagerung morgens und abends die gesamte Tagesmenge (ca. 500 ccm) zutage gefördert, während in der Zwischenzeit kein nennenswerter Husten, im ganzen kaum ein Eßlöffel Sputum herausgebracht wird. Bereits nach 8 Wochen hatte sich die Menge auf 150 ccm verringert; nach weiteren 3 Monaten werden nur noch 2 Eßlöffel wenig riechenden Sekretes entleert.

Nach Jacobson liegt die Bedeutung dieser Quinckeschen Lagerung darin, „daß durch die Schwerkraft das Bronchialsekret von Stellen reizunempfindlicher, torpider Schleimhaut an Stellen reizempfindlicher geschafft wird und so zur Expektoration gelangt. Es wird dadurch einerseits eine Stauung und Zersetzung des Sekrets verhindert, andererseits aber auch eine gleichzeitige Entleerung der Gesamt-Tagesmenge, die besonders bei fötider Bronchitis von Wichtigkeit ist, erzielt".

Derartige Kuren können, wie Bickel[70]) gezeigt hat, ein ganzes Jahr lang, ohne daß z. B. die 42jährige Patientin Beschwerden von der Schräglagerung empfunden hatte, fortgeführt werden; nur machte sich infolge der schrägen Lage ein leichtes Gedunsensein des Gesichtes geltend, das auch den Tag über anhielt, wenn die Kranke außer Bett war.

Den besten Maßstab für den Erfolg der angewandten Lagerungstherapie erhält man, wenn man die Mengen des täglich auf diese Weise herausbeförderten Sputums wägt. In Bickels Fall war die anfängliche Sputummenge in 10 Monaten von 75 auf 10 g gesunken, und zwar ohne jede sonstige medikamentöse Behandlung; nach gleichzeitiger Behandlung mit Thiocoll konnte die Sputummenge in weiteren 4 Wochen bis auf 5 g gebracht werden; nach Verlauf von weiteren 3 Monaten hatte diese Kranke nur noch ganz geringfügige Spuren von Auswurf.

Ich konnte vor kurzem auch einen günstigen Behandlungserfolg erzielen bei einem 44jährigen Mann, der seine chronische Bronchitis wohl mit Recht u. a. auf seine vor ca. 8 Jahren stattgehabte Beschäftigung in einer Messingfabrik zurückführte. Der Befund war kurz folgender: Eintritt in die Leipziger med. Klinik am 22. Nov. 1910: Deutliche Faßform des Brustkorbes. In den unteren hinteren Partien ausgesprochener Schachtelton. Lungengrenzen hinten am 12. Brustwirbel, vorn an der 7. Rippe. Herz: von Lunge überlagert, nach rechts etwas verbreitert. Die Auscultation der Lungen ergab besonders über dem l. Unterlappen reichliches feuchtes Rasseln; es bestand über der ganzen Lunge eine diffuse Bronchitis. Das Röntgenbild bestätigte die klinische Diagnose von Bronchiektasen, besonders im l. Unterlappen. Dabei bestanden ausgesprochene Trommelschlägelfinger*), die nur eine Hypertrophie der Weichteile auf der Röntgenplatte zeigten, und eine Rheumatoiderkrankung (Gerhardt) besonders im r. Kniegelenk, das stark geschwollen und bei Bewegungen schmerzhaft war; weiter bestand Behinderung der Bewegung im rechten Schultergelenk.

*) Vgl. Erich Ebstein, Zur klin. Bedeutung des Trommelschlägelfinger. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 69. 1906.

Nachdem die fieberhafte Bronchitis am 13. Dez. 1910 abgeklungen war, stand Patient zeitweise auf. Da aber die Menge des Sputums sich nicht verringerte und zwischen 50—60 g schwankte, wurde morgens die Quinckesche Lagerung in der oben angegebenen Weise vorgenommen, und zwar mit gleichzeitiger Seitwärtswendung des Kopfes nach der linken Seite, um eine möglichst vollständige Entleerung aus dem l. Unterlappen zu erzielen. Nach 3 Wochen war unter gleichzeitiger Gabe von dreimal 2 Myrtolkapseln à 0,25 eine Reduktion der Sputummenge auf 20 g eingetreten. Der Kranke, der sich erleichtert fühlte, verließ leider zu früh auf eigenen Wunsch das Krankenhaus, wo seine anfangs starken Beschwerden wahrscheinlich noch mehr hätten gebessert werden können.

Dieser Fall darf wohl auch als beweisend dafür angesehen werden, daß die Eiterhöhlen genügend mit den Bronchien kommunizierten.

Quinckesche Lagerung bei durchgebrochenen Lungenabscessen.

Gelegentlich kann es sich auch, wie Eduard Apolant[71]) an drei instruktiven Fällen gezeigt hat, bei schon durchgebrochenen Lungenabscessen, sowie bei eitrigen durchgebrochenen Pleuritiden, subphrenischen Abscessen als notwendig erweisen, den Kranken eine abnorme Lagerung annehmen zu lassen, in der der Abfluß des Sputums, resp. des Eiters am leichtesten stattfindet, wenn auch dadurch anfänglich ein stärkerer Hustenreiz hervorgerufen wird.

Eine solche Prozedur geschah in den Apolantschen Fällen am besten in der Weise, daß er die Kranken sich etwa zweistündlich oder je nach der Stärke der Absonderung seltener, nach unten bücken ließ. „Das Einfachste wäre es ja", meint Apolant, „wenn dieses möglich gewesen, den Patienten auf den Kopf zu stellen."

Der Erfolg von Bückversuchen und anderen Prozeduren (Bauch- und Seitenlage).

Da diese Prozedur aber nicht angängig ist, so ordnete er Bückversuche des Oberkörpers in der Art an, daß der Kopf zwischen den Beinen seinen Platz fand. O. Jacobson[69]) bezieht diese Wirkung weniger auf die Tieflagerung der oberen Bronchialpartien, als auf die dabei stattfindende Kompression des Brustkorbes, und stellt diese therapeutische Maßnahme in eine Reihe mit dem oben besprochenen Gerhardtschen Handgriff. Beide Faktoren werden wohl in ihrer Art zusammenwirken.

In dem anderen Falle (durchgebrochene Pleuritis) empfahl Apolant der Kranken, sich recht häufig, etwa alle zwei Stunden, „aus dem Bette zu biegen oder sich beugen zu lassen, so daß der Kopf den tiefsten Punkt einnahm".

Auf diese Weise kamen dann stets größere Entleerungen von stinkendem Eiter zutage. Nach dreiwöchentlicher Behandlung versiegten die Eitermengen, die unter energischer Kreosotbehandlung ihren Fötor verloren hatten[73]).

Nach v. Criegern[74]) soll man außer der Quinckeschen Lage „auch die Lage auf dem Bauche oder auf der Seite probieren, oder zwischen diesen wechseln, oder man erhält das gewünschte Resultat erst beim Aufstehen." —

In zwei von v. Criegern[74]) beobachteten Fällen von akuten Bronchiektasen flog einem 11jährigen Jungen der Auswurf zum Munde heraus, wenn er sich zum Kreiselspiel niederbückte, und ein 33jähriger Lehrer konnte sich morgens in der Schule nicht zu einem Kinde herabbeugen, ohne den Auswurf unwiderstehlich zu entleeren.

Mit Recht bemerkt v. Criegern hierzu, daß der Kranke nicht immer so intelligent ist, den Arzt auf ein derartiges Verhalten aufmerksam zu machen; und es ist unter Umständen in der Privatpraxis gewiß ein Glücksfall, wenn der Arzt zufällig darauf aufmerksam wird.

Vor kurzem hat ein Schüler Quinckes, Paul Schäfer[72]), die mit der Quinckeschen Schräglagerung behandelten Bronchialerkrankungen einer eingehenden Untersuchung unterzogen und kommt ebenfalls zu dem Schlusse, daß diese Lage „wohl imstande ist, Heilungen und an Heilungen grenzende Besserungen zu erzielen".

Wenn auch diese Lagerungstherapie in gewissen Fällen versagen muß, so wird man immerhin versuchen können, ob man nicht in dieser einfachen Weise zum Ziel kommt, ehe man zum Messer greift.

Lagerungstherapie bei Lungentuberkulose.

Auch für die Lungentuberkulose hat man im Laufe der Zeit verschiedenartige Lagerungen therapeutischer Art empfohlen.

Ich will hier nicht von den Liegekuren reden, die immer noch mit Recht einen bedeutenden Heilungsfaktor in der Bekämpfung dieser Krankheit ausmachen.

Über die Erzeugung von Lungenhyperämie.

Ich meine hier die Bestrebungen, die von dem Gedanken ausgingen, durch möglichst lange fortgesetzte Lagerung des Kranken eine möglichst starke Hyperämie der Lungen anzustreben, die bei Herzfehlern so günstig wirkt und deren Heilerfolge wir auch bei der Bierschen Stauung beobachten können. Als Jacoby[75]) eine aktive Hyperämie durch ein auf die oberen Partien der Lunge appliziertes Heißwasserbad versuchte, gab er diesen Plan wegen der Kompliziertheit für die allgemeine Anwendung bald auf.

Dagegen suchte er eine passive Hyperämie der Lungen herbeizuführen durch den Gebrauch eines Liegestuhles, der die Beine und das Becken hebt und so durch Autotransfusion den Lungenspitzen mehr Blut zuführen soll; eine ähnliche Vorrichtung wurde auch in den Betten angebracht. Kurz darauf (1899) berichtete Jacoby über ermutigende Versuche in dieser Richtung und teilte mit, daß Weicker[76]) schon früher — 1890 — seine Kranken habe sich auf eine Diele legen lassen.

Die Lage auf der erkrankten Seite bei einseitigen Lungenerkrankungen.

Auf Grund dieser Erwägungen, besonders des Einflusses der Schwere auf die Blutzirkulation in den Lungen, sowie des günstigen Wirkens

von Blut- oder Lymphstauung auf den tuberkulösen Prozeß, schlug R. Link[77]), ein Schüler Bäumlers, vor, Kranke mit einseitigen tuberkulösen Lungenspitzenaffektionen täglich mehrere Stunden hindurch auf der erkrankten Seite liegen zu lassen, falls nicht bei dieser Lage Hustenreiz auftritt und durch vorsichtiges Ausprobieren nicht beseitigt werden kann. „Es ist dies", wie man Link zustimmen kann, „eine Maßregel, die, da die Kranken so wie so liegen sollen, sehr leicht durchzuführen ist, die die Kranken nicht belästigt und sicher absolut ungefährlich ist."

Da es sich hauptsächlich um leichte Fälle handelt, die dieser Therapie unterworfen werden sollen, so ist nicht zu befürchten, daß dabei eine nennenswerte Sekretretention in den erkrankten Teilen zustande kommt.

Handelt es sich um schwere Fälle mit reichlicher Sekretion, so bevorzugt Link die von Mendelsohn[78]) zur Herbeiführung besserer Expektoration empfohlene zeitweise Lagerung auf der gesunden oder gesünderen Seite.

Kombiniert man dieses Verfahren mit einer relativen Ruhigstellung der Lunge, auf der Seite, auf der jemand liegt, so wird diese wieder günstig wirken im Sinne der Herbeiführung einer gewissen Hyperämie, deren Heilwirkung auf den tuberkulösen Prozeß oben angedeutet wurde.

Link betont sehr offen, daß sich der Erfolg einer solchen Lagerungstherapie, wie der Einfluß sehr vieler therapeutischer Prozeduren überhaupt, nicht beweisen lasse; aber er rät zu einem Versuch mit dieser einfachen Maßregel, die nach der Theorie wenigstens einige Berechtigung hat, im Verein mit alledem, was wir sonst zu tun pflegen.

Merkwürdigerweise ist weder in Penzoldt-Stintzings Therapie noch in Cornets Werk, noch in dem von G. Schröder und F. Blumenfeld*) etwas darüber zu lesen.

Jacobys Autotransfusionsmethode.

Die Jacobysche Autotransfusionsmethode mittels Lagerung der Kranken, wie ich sie oben beschrieben habe, wurde 1906 von Leo[79]) an ambulant behandelten Kranken auf Liegestühlen eigener Konstruktion**) angewendet. Es handelte sich bei der Leoschen Lagerung, um eine „Liegekur mit Tieflagerung des Brustkorbes bei mäßiger Hochlagerung des Kopfes und beträchtlicher Hochlagerung der Beine[80]).

Im Jahre 1908 nahm Jacoby auf Kuhns Anregung, der die Lungensaugmarkentherapie eingeführt hat, seine Methode wieder auf und hat über die mit ihr erzielten Erfolge gerade jüngst berichtet[81]). Aus seinen Beobachtungen, die mittels eines sog. Elevator-Liegestuhls[82]) gemacht wurden, geht u. a. hervor, daß „die Tieflagerung im allgemeinen gut vertragen, daß die Expektoration und damit die Reinigung der Lungen gefördert wird, die Kranken besser durchatmen können und

*) Leipzig 1904.
**) Liegesessel nach Leo von der Korbwarenindustrie Carl Hochberg in Cöln.

Stiche und Druck auf der Brust schwinden, und daß bei zwei Kranken auch objektiv eine wesentliche Besserung durch das Hyperämieverfahren erzielt wurde.“ Die genaue „Gebrauchsanweisung“ muß in der Arbeit selbst nachgelesen werden.

Auf anderen Gedankengängen kommen jüngst zwei italienische Autoren, F. Peddrazini und Cesare de Vecchi[83]), zu einer neuen Methode der mechanischen Therapie der Lungentuberkulose, die man aber wohl nur selten anwenden wird. Die Beobachtung, daß bei einem Fall von Humerusfractur während der Zeit, in der ein Traktionsverband an der Schulter angelegt war, eine gleichzeitig bestehende Lungentuberkulose günstig beeinflußt wurde, legte es den beiden Forschern nahe, Traktionsverbände an der Schulter zur Heilung beginnender Lungentuberkulose zu versuchen. Der Kranke muß dabei den Oberkörper tiefer gelagert haben als die Füße und den Kopf, durch ein Kissen etwas gestützt, so daß die Schultern sich an tiefster Stelle befinden und die Bauchorgane sich gegen das Zwerchfell senken. Eine derartige Fixierung des Schultergürtels und der Druck der Eingeweide gegen das Zwerchfell zwingen die Muskulatur der oberen Brustapertur zur vermehrten Tätigkeit, wodurch Atmung und Kreislauf lebhafter werden. Die verstärkte Atmung soll zur Erweiterung atelektatischer Bronchiolen und Alveolen und zur Entleerung des Sekretes aus den erkrankten Partien beitragen, während die lebhaftere Zirkulation die der Ansiedelung und Vermehrung der Bacillen so günstige Anämie beseitigen soll. —

Ich darf an dieser Stelle wohl noch erwähnen, daß Bickel[70]) in der Göttinger Klinik bei Tuberkulösen die Quinckesche Lagerung angewandt hat; er konnte auch bei dieser Lungenaffektion gelegentlich eine zeitweise Verminderung der täglichen Sputummenge beobachten. Doch schien ihm nach den bisherigen Erfahrungen der günstige Einfluß der Quinckeschen Lagerung bei der Phthise ein viel weniger ausgeprägter zu sein als bei den einfachen Bronchiektasen. Dieselbe Erfahrung hat auch v. Criegern[74]) (S. 89) gemacht und sie teilweise dadurch begründet, daß in dem einem Fall, in dem der Ober- und Mittellappen der Lunge besonders beteiligt war, es weder zur Ausbildung der typischen Intervalle kam, noch der Quinckesche Versuch überhaupt gelang. Offenbar floß das Sputum wie bei der Oberlappenphthise kontinuierlich ab.

Therapeutische Lagerung bei einem Pulsionsdivertikel des Oesophagus.

In dem von R. Neukirch[54a]) beschriebenen Fall, der einen 50 jährigen Mann betraf, war zweifellos das Merkwürdigste, daß allein durch die Lagerung auf die rechte Seite die vorher absolut unwegsame Speiseröhre wieder durchgängig wurde. Da wir nach Zenker und v. Ziemssen annehmen, daß große Divertikel — um ein solches handelte es sich in dem Neukirchschen Falle — sich nur selten vollständig entleeren und

sich in die Vertikalachse des Oesophagus stellen, indem sie die normalen Kanalwandungen aus derselben verdrängen, so leuchtet es ein, daß durch Lagerung auf die rechte Seite dieses Divertikel, dem Gesetze der Schwere folgend, nach der rechten Seite herabgesunken war und die vorher verdrängte Speiseröhre wieder in ihre normale Lage zurückkehren konnte.

Nach diesem überraschen Erfolg — der ein Dauererfolg war — erscheint es immerhin ratsam, den Versuch mit einer zweckentsprechenden Lagerung zu machen, eventuell zu versuchen, die Sonde in der Seitenlage einzuführen. Dadurch wird die Speiseröhre wieder mehr in die normale Lage gerückt und die Wahrscheinlichkeit, daß die Sonde in das Innere der Speiseröhre eindringt, erhöht.

Therapeutische Bauchlage bei einem Tumor im Mediastinum posticum.

Auch W. Ebstein[154]) konnte die Bauchlage, die er als eine recht seltene Lageanomalie bezeichnet, bei einem Manne beobachten, der an einem den Oesophagus komprimierenden großen malignen Lymphom im Mediastinum posticum litt. Der Kranke konnte lediglich in der Bauchlage weiche, zumal breiige Speisen schlucken, weil dadurch, daß in dieser Körperlage des Kranken der Tumor sich nach vorn senkt, die Speiseröhre derartige Speisen passieren ließ, indem der auf ihr lastende Druck sich erheblich verringerte.

Über die Lage des Herzens bei Lageveränderungen des Körpers.

Lage des Herzens beim gesunden Menschen.

Über die normale Lage des menschlichen Herzens sagt Friedrich Merkel[84]) mit Recht, daß es bei seiner ungemeinen Beweglichkeit höchst schwierig sei, von der topographischen Lage desselben Kunde zu geben. Denn „ganz abgesehen von zahlreichen individuellen Lageeigentümlichkeiten, muß schon die abwechselnde Füllung der Vorhof- und der Ventrikelabteilung seine jeweilige Form sehr erheblich verändern“.

Schon die größere oder geringere Tiefe des Brustkorbes, d. h. Entfernung des Sternums von der Wirbelsäule bedingt es, daß das Herz einmal mehr, einmal weniger weit nach links herüberreicht[85]).

Auch die Lage des Körpers an sich ist selbst bei gesunden Menschen nicht ohne Bedeutung für den Stand des Herzens,

je nach verschiedenen Körperstellungen.

In linker Seitenlage sinkt das Herz durch seine eigene Schwere herab, und man fühlt demgemäß den Herzspitzenstoß weit stärker; hat er z. B. bei der Lage auf dem Rücken oder in aufrechter Stellung

ganz gefehlt, so kommt er oft genug in der Seitenlage zum Vorschein. Dabei kann der Spitzenstoß bis zur Mammillarlinie, ja über diese hinaus reichen. Beim Liegen auf der rechten Seite rückt das Herz etwas nach rechts herüber, doch ist die Verschiebung weniger groß als nach links hin. Vermutlich hemmt nach Merkel[84]) die Insertion der beiden Venae cavae im Herzen diese Bewegung.

Lage des Herzens bei fehlendem Herzbeutel.

Fehlt der Herzbeutel ganz oder teilweise, so ist es, wie ich an der Hand eines solchen Falles[85]) gezeigt habe, wohl erklärlich, daß dem Spitzenstoß des Herzens dabei ein größerer Spielraum zur Verfügung steht, als wenn er in dem Herzbeutel mit seinem ihn verstärkenden Bandapparat eingeschlossen wäre.

In diesem Sinne erinnern die Fälle von Herzbeuteldefekt an das sog. Wanderherz, das die gleichen Symptome hervorrufen kann. So hat man dabei in Seitenlage Stechen und Drücken auf der Brust gefunden, die Krehl und A. Hoffmann[86]) durch Zerrung oder Knickung der großen Gefäße, an denen und in denen das Herz aufgehängt ist, zu erklären suchen.

Besonders hat Determann[87]) in einer ausführlichen Studie die Beweglichkeit des Herzens bei Lageveränderungen des Körpers studiert, mit der Begründung, daß der Gedanke verhältnismäßig wenig in das ärztliche Bewußtsein übergegangen sei, daß das Herz teils seiner Schwere nach bei den verschiedenen Lagen des Körpers nach fast allen Richtungen sinkt, teils durch die dabei auftretenden Lageveränderungen anderer Organe in seiner Eigenlage beeinflußt wird. Hohe Grade dieser Herzbeweglichkeit erlauben, wie eben angedeutet, ev. Schlüsse auf krankhafte Zustände und fordern uns zu therapeutischem Handeln auf.

Die Lage des Herzens beim Vierfüßer.

Was uns aber in diesem Zusammenhang am meisten interessiert, ist, wie sich die Lage des Herzens sowohl beim Zwei- wie Vierfüßer verhält. Bei v. Dusch[91]) finde ich die Notiz, daß das Herz des Menschen in Bauchlage in größerem Umfang die Brustwand berührt, und Determann[87]) (S. 49) untersuchte eine Reihe von Gesunden und Kranken in Bauchlage; er sah aber bezüglich der relativen Herzdämpfung keinen wesentlichen Vorteil von der Perkussion in Bauchlage.

Wie ich einer Diskussionsbemerkung von Julius Bauer[88]) entnehme, haben Untersuchungen von Bolk[89]) gelehrt, daß die Linkslagerung des Herzens durch den bipeden Gang bedingt ist, und daß bei Vierfüßern das Herz in der Mittellinie liegt.

Die ersten exakten experimentellen Untersuchungen in dieser Richtung verdanken wir H. Gerhartz[90]), die an einem Stehhund und einem Kontrollhund angestellt sind:

Beim Kontroll-(Normal-)hund lag die Herzspitze zwischen 5. und 6. Rippe, beim Stehhund aber einen ganzen Intercostalraum tiefer, und

zwar betraf diese Cardioptose das ganze Herz; dabei hatte außerdem eine Drehung um die vertikale Achse stattgefunden. Es hatte das Herz des Stehhundes nicht nur eine Verschiebung von rechts nach links erfahren, sondern sich auch um seine kranio-caudale Achse gedreht, wobei es mit der Dorsalfläche um einen größeren Betrag als mit der ventralen nach links hin rückte. Durch die größere Abschüssigkeit der vorderen Zwerchfellpartie ist dem tiefertretenden Herzen des aufrecht gehenden Hundes die Möglichkeit und Tendenz gegeben, nach ventral und links hin abzusinken. Beim Quadrupedengang fällt das Herz nach der Mitte der Vorderfläche in die enge ventrale Thoraxwölbung hinein (Abb. 9).

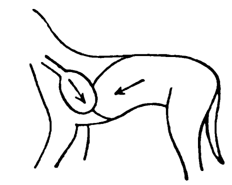


Abb. 9. Richtung der beim Vierfüßer (Hund) maßgebenden Kräfte (Herz und Bauchorgane).

Die Größe des Herzens beim Vierfüßer.

Was die Herzgröße bei dem Stehhund von Gerhartz[90]) anlangt, so ergab sich eine Hypertrophie des Herzens, die aus der größeren Arbeitsleistung dieses Hundes und den vermehrten Anforderungen, die bei orthotischer Körperstellung an den Kreislauf gestellt wurden, leicht erklärbar ist.

In diesem Sinne vergleicht Klapp[92]) den horizontalen Kreislauf beim Säugetier mit der „Wasserleitung für das Parterre" und den vertikalen Kreislauf des Menschen mit der Wasserleitung für die vierte Etage.

Es liegt daher nahe, beim Bestehen von funktionellen Störungen des Herzens Bewegungen in horizontaler Lage ausführen zu lassen, die an das Herz weniger Anforderungen stellen, und die der vertikalen vorzuziehen sind.

Therapeutische Kriechübungen bei Herzkrankheiten, die mit Skoliose kompliziert sind.

Bekommt man solche Fälle früh genug in Behandlung, so kann nach Klapp[93]) unter der Kriechbehandlung die Brustwirbelsäule und damit der ganze Brustkorb beweglich werden; im Einklang hiermit stellen sich mit subjektiven Besserungssymptomen auch deutliche objektive Veränderungen des Herzbefundes ein: das Herz kehrt an den ihm zukommenden Platz zurück; der linke Vorhof wird im Röntgenbild kleiner, wie Fränkel und Brugsch[94]) feststellen konnten.

In der Leipziger Klinik, wo die Skoliosen und Kyphoskoliosen meist bereits unter dem Bilde der schwersten Herzinsuffizienz eingeliefert werden, kann von einer derartigen Kriechbehandlung allerdings nicht mehr die Rede sein.

Romberg[95]) sah dort unter 38 Todesfällen von Kyphoskoliosen 26 mal Herzschwäche als Todesursache.

Therapeutische Bauch- und Knieellenbogenlage im letzten Stadium der Insufficientia myocardii bei Kyphoskoliose.

Ich war in der Lage, bei zwei derartigen Fällen von schwerster Herzinsuffizienz die Beobachtung zu machen, daß derartige dyspnoische Individuen zeitweise in einer horizontalen Bauch- resp. Knieellenbogenlage die meiste und beste Erleichterung finden. Eine solche Lage, die auch nachts bevorzugt wurde, stellt offenbar an das sog. Kyphoskolioseherz (C. Hirsch) weniger Anforderungen als im Sitzen oder in der Rückenlage.

Ich glaube daher sagen zu können, daß diese Lage geradezu das letzte Stadium für derartige dekompensierte Kyphoskoliotiker bedeutet.

Einen hierher gehörigen Fall beobachtete ich am 4. Januar 1911. Er betraf einen 26jährigen Schlosser K. Müller, der Kinderkrankheiten nicht durchgemacht hat. Mit $1^1/_4$ Jahr bemerkten die Eltern, daß der Rücken „krumm" sei. Mit 15 Jahren machte er einen schweren Gelenkrheumatismus durch, mit einer anschließenden trockenen Rippenfellentzündung. Gleichzeitig traten Beschwerden von seiten des Herzens auf, so daß er 3 Monate im Bett zubringen mußte. Seitdem traten jährlich stärkere Herzbeschwerden und Atemnot auf, die ihn stets zu 3- bis 4wöchiger Ruhe zwangen. Aber auch in der Zwischenzeit trat bei der geringsten Anstrengung, besonders beim Treppensteigen, große Dyspnoe auf. Die Schlosserarbeit konnte er nicht mehr verrichten, führte nur noch die Bücher in des Vaters Geschäft. Im Juli 1910 trat der letzte schwere Anfall von „Herzschwäche" auf. Im Herbst begannen die Beine zu schwellen, dazu trat Anschwellung des Leibes; die Dyspnoe wurde stärker, so daß ärztliche Hilfe aufgesucht wurde; die Herzmittel waren nur von geringem Erfolg und führten nur zeitweise Besserung herbei. In der letzten Zeit konnte Patient kaum mehr im Bette bleiben, sondern suchte alle nur möglichen Lagerungen auf dem Sofa aus, um die Beschwerden erträglich zu gestalten.

Bei der Aufnahme des Kranken in die Klinik bestand hochgradige Cyanose und Dyspnoe, starke Ödeme der Beine, des Skrotums und der Bauchdecken. Die Wirbelsäule zeigt eine starke, nach links konvexe Kyphoskoliose des Brustteils und eine kompensatorische der Lendenwirbelsäule. Das Herz ist stark dilatiert, nach beiden Seiten hin. Nach links reicht die Herzdämpfung reichlich 1 Querfinger außerhalb der Mammillarlinie, rechts gut 2 Querfinger über den rechten Sternalrand. Hebender Spitzenstoß im 5. Intercostalraum, hebende Pulsation über der rechten Kammer. Scharfes systolisches Geräusch an der Spitze; stark akzentuierter zweiter Pulmonalton, gespalten*). Fragliches diastolisches Geräusch. Töne an der Aorta rein. Puls ziemlich klein, gespannt. Der Blutdruck konnte wegen der zunehmenden Dyspnoe nicht mehr bestimmt werden.

Als ich am folgenden Morgen den Kranken sah, lag er, wie vermutet, größtenteils in Knieellenbogenlage, den Kopf aufs Kissen gebeugt.

Um Mittag trat eine bedeutende Verschlimmerung ein; der Kranke wurde benommen, die Atmung oberflächlich, die Cyanose hochgradig, und gegen Abend trat in Rückenlage der Exitus letalis ein.

In derartigen Fällen kann man durch geeignete Lagerung und Unterstützung derselben den Kranken gute Dienste leisten.

Der zweite Kranke, der von 1902 bis zu seinem Ende 1908 erfolgten Tode 5mal die Leipziger Klinik aufsuchte, war ein dicker, ziemlich untersetzter Reisender

*) Vgl. M. Herz, Über das Verhalten systolischer Geräusche bei Lagewechsel. Med. Klinik 1908. Nr. 46.

mit einer linksseitigen Skoliose der Lenden- und einer stärkeren rechtsseitigen Kyphoskoliose der Brustwirbelsäule. Der Vater war an „Herzschlag" plötzlich gestorben. Er selbst hatte Scharlach und Masern als Kind und im 30. Jahre Diphtherie durchgemacht (1902). Laufen konnte er erst mit 4 Jahren, nachdem er die „englische Krankheit" durchgemacht. — In seinem Beruf mußte er viel trinken, bis zu 30 Glas; seit der Diphtherie laborierte er an Herzbeschwerden und starker Atemnot. Im Oktober 1907 und Januar 1908 traten Ödeme der Beine auf, die ihn nötigten, im April 1908 das Krankenhaus aufzusuchen. Die Dyspnoe war so stark, daß er auf 200 m langen Wegen 4 mal stehen bleiben mußte. Die Untersuchung des Herzens ergab eine starke Verbreiterung des Herzens nach rechts. Systolische Geräusche an der Spitze. Klingender Aortenton. Blutdruck (R.-R.) 215 mm Hg. Leber stark vergrößert. Zeitweise bestand Ascites. Harnmenge gering. Albuminurie von $^1/_2$ bis 1 Promille. Als der Kranke das letztemal am 17. November 1908 die Klinik aufsuchte, konnte er kaum mehr im Bette liegend zubringen. Es bestanden starke Ödeme an den Oberschenkeln. Die Herzmittel wurden nicht gut vertragen. Die

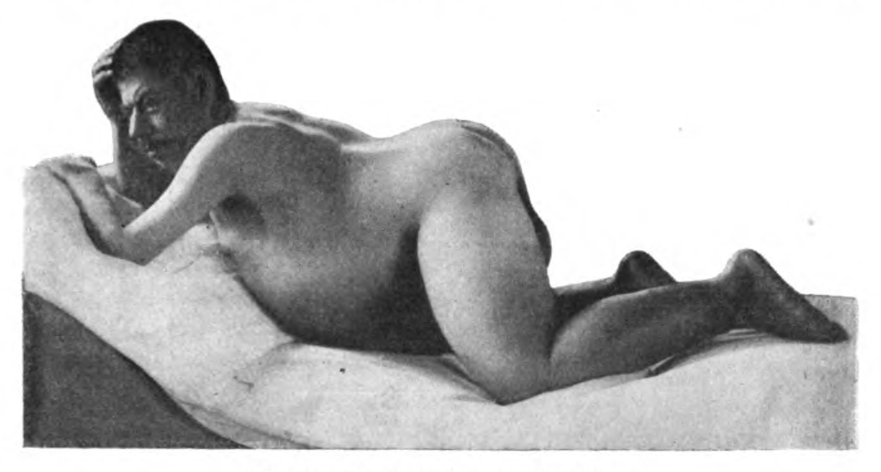


Abb. 10. Kyphoskoliose in Bauchlage.
(Eigene Beobachtung.)

Milchkur nach Karell*) brachte zeitweise Besserung. Am 22. November ist in der Krankengeschichte notiert, daß, da die Rückenlage einzunehmen ihm unmöglich ist, er die Seitenlagen bevorzugt. 4 Tage später mäßiges Ödem am Scrotum und Penis. — Der Herzspitzenstoß lag etwa 4 Querfinger außerhalb der Mammillarlinie im 6. Intercostalraum, nach rechts reichte die Herzdämpfung immer noch 2 Querfinger über den rechten Sternalrand.

Seit diesen Tagen konnte der Kranke fast nur in Knieellenbogenlage Erleichterung finden, in einer Art, wie es die obenstehende Photographie (Abb. 10) zeigt. Am 11. Dezember 1908 erfolgte der Tod des 36 jährigen Mannes. Die chronische Herzinsuffizienz war durch die rachitische Kyphoskoliose einerseits, durch die interkurrente Diphtherie andererseits, und durch den dazugetretenen Abusus alcoholicus gefördert und verschlimmert worden.

Das Obduktionsprotokoll ergab: Scoliosis lumbodorsalis. Hypertrophia gravis cordis praecipue ventriculi sinistri. Cyanosis universalis gravis. Ascites. Hydrothorax bilateralis; Hydropericardium. Anasarca. Induratio fusca et compressio pulmonum. Synostosis suturarum coronariae et sagittalis calvariae. Difformitas cranii. Hyperostosis ossis frontalis.

*) E. Ebstein, Über Milchkuren. Med. Klinik 1908. Nr. 38.

Selbstgewählte Lagen bei großen pericardialen Exsudaten.

Daß es bei großen Ergüssen im Herzbeutel zu merkwürdiger Lagerung des Kranken kommen kann, um die bestehende Dyspnoe einigermaßen zu lindern, sah ich an einem Fall, der einen 27 Jahre alten Kutscher betraf.

Nach einem Sturz vom Bock erkrankte er kurz vor Weihnachten 1910 und kam Januar 1911 in die Leipziger Klinik. Es machten sich bald die Erscheinungen einer frischen Pericarditis bemerkbar, für die eigentlich nur das erlittene Trauma angeschuldigt werden konnte*). Von Tuberkulose war weder bei dem Kranken, noch in dessen Familie etwas nachzuweisen. Das pericardiale Exsudat stieg erheblich an, wie das Röntgenbild mehrmals bestätigte. Der Herzleberwinkel war deutlich

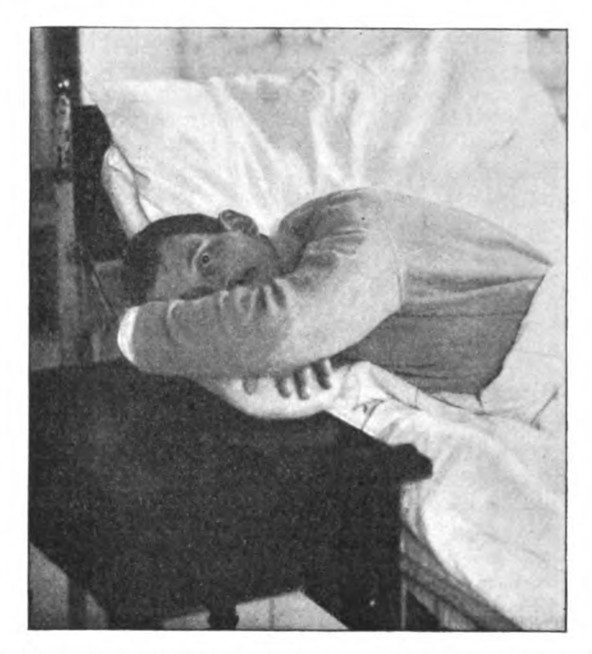


Abb. 11. Selbstgewählte Lage bei einem großen pericardialem Exsudat.
(Eigene Beobachtung.)

ausgefüllt, auch im Röntgenbild. Indes wuchs die Dyspnoe mehr und mehr. Eine Punktion des Herzbeutels ergab reines Blut, an einer sehr stark rechts neben dem Brustbein vorgewölbten Stelle. Die Diagnose (Aneurysma? Wassermann negativ; Tuberkulose des Sternums?) blieb unklar, da der Kranke gegen Revers das Krankenhaus verließ. Zuletzt Infarktsputum. Einige Tage später ist er draußen seinen Leiden erlegen, am 2. April. Obduktion wurde leider nicht gemacht.

Wenn auch der Fall in diagnostischer Beziehung unklar blieb, so handelte es sich jedenfalls um eine hochgradige Exsudatbildung im Pericard. Tags saß der Kranke vorübergebeugt, stark dyspnoisch im Bett, und nachts bevorzugte er die in Abb. 11 wiedergegebene Stellung. Dabei lehnte er den Oberkörper nach rechts aus dem Bett

*) Vgl. H. Engel, Pericarditis purulenta. Med. Klinik 1908, Nr. 37.

heraus und lagerte den Kopf auf dem von ihm selbst derart hergerichteten Nachttischchen.

Wie französische Autoren jüngst beobachtet haben (E. Hirtz[97]), kann es in derartigen Fällen von Dyspnoe bei hochgradiger Pericarditis zu spontaner Knieellenbogenlage kommen. Ähnliche Beobachtungen hat bereits P. Merklen[98]) gemacht und Hirtz sagt geradezu: „Il n'existe, au reste, actuellement, à ma connaissance aucune affection autre que la péricardite avec epanchement dans laquelle le malade prend de lui-même, pour soulager le coeur du poids qui l'oppresse la position genu-pectorale."

Selbstgewählte Lagen bei Angina pectoris und Asthma cardiale.

Recht absonderlich können auch die Lageveränderungen des Körpers bei Kranken mit nervösen Erkrankungen des Herzens werden. Ich denke hier besonders an die Anfälle bei Angina pectoris. Schon John Hunter sprach in der fesselnden Beschreibung seines eigenen Leidens die Überzeugung aus, daß ihm tiefes Atemholen das Leben gerettet habe. Es bringt auch nach Gibson[99]) oft Erleichterung besonders bei gleichzeitig bestehender starker Cyanose und hohem Blutdruck. Gibson erklärt diese Tatsachen dadurch, daß das rechte Herz durch das angestrengte Atmen entlastet wird, und sich auch der Druck in der Aorta etwas verringert. Bei dieser Gelegenheit erinnert Gibson daran, „daß der Arzt die dem Patienten angenehmste Lage herausfinden wird"; ich glaube dagegen sagen zu müssen, daß sich diese der Kranke in seiner Angst selbst sucht, oder wie Traube[100]) sich ausdrückte, ist die „Lage ein Produkt des Instinktes".

Dafür spricht die Beobachtung eines 52jährigen Mannes, die ich Herrn Prof. Dr. Nicolaer in Berlin verdanke; der betreffende Patient hatte eine Arteriosklerose und eine Dilatiatio cordis und vielfach arhythmische Herzaktion. Er litt an zeitweise auftretenden Anfällen von Asthma cardiale, die während einer 14tägigen Beobachtungsdauer an Häufigkeit zunahmen. Während dieser Anfälle pflegte der Patient auf dem Sitz eines Fauteuils zu knien und den Oberkörper über die Rückenlehne zu legen. Er gab an, daß ihm diese Stellung Erleichterung verschaffe und so die Anfälle schneller vorübergingen.

Topographie des Magendarmkanals bei aufrechter Haltung.

Was den Magendarmkanal anlangt, so ist es sicher wichtig und richtig, ihn in der Weise zu betrachten, wie es jüngst der englische Chirurg W. A. Lane[101]) getan hat. Er weist darauf hin, wie schwierig es ist, unseren Intestinaltraktus „in dem jetzigen Zustande der Zivilisation" für den beabsichtigten Zweck dienstbar zu machen, nämlich seinen Inhalt in der Weise weiterzuführen, „daß er keine Zeit findet, einen solchen Grad der Zersetzung zu erleiden, daß er durch Absorption der Produkte derselben das Individuum schädigen kann". Lane meint

damit das Verhalten des Magendarmkanals, wenn der Körper sich in aufrechter Stellung befindet, oder mit anderen Worten, es besteht mit Ausnahme der Schlafenszeit während 24 Stunden „beständig eine Neigung der Eingeweide, in das Abdomen zu fallen".

Über die bei der sog. chronischen Darmstase vorkommenden Schleifenbildungen hat Lane in seiner klinischen Vorlesung ausführlich berichtet.

Über den Einfluß verschiedener Körperlagen auf die motorische Funktion des Magens und die Bedeutung der rechten Seitenlage.

Es ist eine von vielen Autoren betonte Tatsache, daß man Kranke mit gestörter Magenmotilität nach dem Essen auf die rechte Seite legen soll (Kußmaul, Penzoldt, v. Mering).

Diese Forderung beruhte wohl auf einer aprioristischen Vorstellung von der Lage des Magens: denn beim Liegen auf der rechten Seite bildet der Pylorus den tiefsten Teil des Organs, so daß die Entleerung des Mageninhaltes in den Dünndarm leichter von statten gehen kann.

Des genaueren hat zuerst ein Schüler v. Merings diese Fragen studiert. Ogarkow[102]) zeigte, daß der gesunde Magen — Selbstversuche — 65—80% des Ewaldschen Probefrühstücks in den Dünndarm überführt, und daß unter normalen Verhältnissen die motorische Funktion des gesunden Magens bei verschiedenen Körperlagen verschieden ist. Im besonderen ergab sich, daß auch im Experiment die günstigsten Bedingungen für die Magenmotilität beim Liegen auf der rechten Seite gegeben sind. Etwas weniger günstig sind die Bedingungen beim Liegen auf dem Bauche und bei horizontaler Rückenlage. Beim Stehen, Sitzen oder Liegen auf der linken Seite sind die Bedingungen für die Entleerung des Magens noch weniger günstig.

Weiter konnte Ogarkow feststellen, daß in der gleichen Zeiteinheit bei der rechten Seitenlage aus dem Magen ca. 15% mehr vom Mageninhalt in den Dünndarm fortgeschafft werden, als beim Sitzen, Stehen, eventl. Liegen auf der linken Seite. Bei der Bauchlage werden ca. 9% und bei der Rückenlage ca. 6% mehr fortgeschafft.

Diese Resultate erklären sich ungezwungen aus den anatomischen Verhältnissen: denn beim Stehen, Sitzen oder beim Liegen auf der linken Seite sind die kleine Kurvatur und die Pars pylorica von der Leber bedeckt; bei rechter Seitenlage ist dagegen der Druck der Leber aufgehoben, und der Chymus kann freier „das Spiel der Antrumbewegungen auslösen" (Moritz).

Bei der Bauchlage bestehen nach Ogarkow von seiten der Leber fast die gleichen günstigen Bedingungen, wie bei rechter Seitenlage. Diese hat jedoch insofern einen Vorzug, als dabei die Längsachse des Magens in schräger Richtung von links oben nach rechts unten verläuft, wodurch der Chymus gleichzeitig dem Gesetz der Schwere folgt. Bei der Bauchlage liegen die Verhältnisse insofern nicht so günstig, da dabei die Längsachse des Magens in horizontaler Richtung liegt, ohne

daß die Wirkung der Magenmuskulatur durch die Schwere des Chymus gesteigert wird.

Die Rückenlage nimmt in diesem Sinne die Mitte zwischen den beiden günstigen Lagen (rechte Seitenlage und Bauchlage) und den übrigen Körperlagen ein.

Link[103]) ist zu gleicher Zeit — unabhängig von diesen Versuchsreihen — auf etwas anderem Wege bei magenkranken Personen zu fast denselben Resultaten gekommen und kann auch bestätigen, daß die Entleerung des Magens in der Tat bei rechter Seitenlage schneller vor sich geht, als bei linker „und bei allen andern Körperlagen", fügt Ogarkow hinzu. Jedenfalls ist bei genaueren Untersuchungen der Magenmotilität die Berücksichtigung der Lage und Stellung des

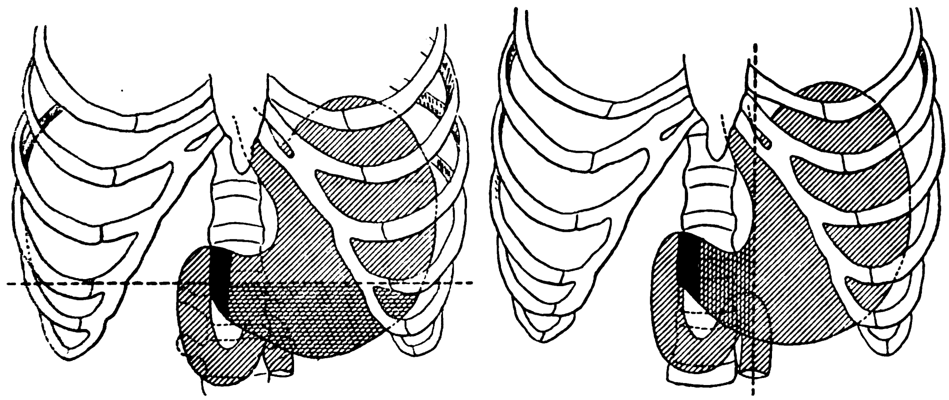


Abb. 12. Verhältnis des Mageninhalts zur Ausflußöffnung bei aufrechter Körperhaltung.

Abb. 13. Verhältnis des Mageninhalts zur Ausflußöffnung bei rechter Seitenlage.

(Nach Martinet.)

Patienten wohl mehr als es bisher geschah wünschenswert. Link glaubt sogar, daß eine geringe Differenz der Rückstände bei rechter und linker Seitenlage bei relativ großen Resten vielleicht mit für die Diagnose einer Pylorusstenose, sei sie organisch oder spastisch, verwertet werden könne. Und Link hält daher die therapeutische Verwendung der rechten Seitenlage für durchaus rationell und einer größeren Verbreitung wert.

Auch Martinet[104]) kommt, unabhängig davon, auf Grund klinischer Beobachtungen zu der Forderung, Kranke zur Behebung der Nahrungsstauung auf die rechte Körperseite zu lagern (Abb. 12 u. 13) und zwar $^1/_4$ oder $^1/_2$ Stunde nach Beendigung der Mahlzeit, unter schluckweisem Trinken einer Tasse warmen Kamillen- oder Lindenblütentees.

Der Wert der therapeutischen Lagerung bei der Kußmaul-Fleinerschen Wismutkur.

Bei der Kußmaul-Fleinerschen Wismutkur kommt es darauf an, nachdem man den Sitz des Magengeschwürs möglichst genau bestimmt hat, den Kranken nachher so zu lagern, daß das Geschwür die

tiefste Stelle im Magen einnimmt, um mit großer Sicherheit eine beliebig dicke Wismutschicht dort sich absetzen zu lassen.

Auf Kußmauls Rat ließ also Fleiner nach der Infusion des Wismuts mit der Magensonde den Kranken die geeignete Lagerung einnehmen, und zwar die rechte Seitenlage, wenn ein Geschwür in der Pars pylorica, die Rückenlage, eventl. mit erhöhtem Becken, wenn das Geschwür an der kleinen Kurvatur saß. „Unter Umständen könnte auch die linke Seitenlage, Knieellenbogenlage oder aufrechtes Sitzen nach der Wismuteingießung in Frage kommen[105])". Eine halbe Stunde mußten die Patienten Fleiners, nachdem der Schlauch entfernt war, in der vorgeschriebenen Stellung verharren und erhielten dann ihr Frühstück; auch ambulanten Kranken wurde dieselbe Weisung wegen einer dem Sitze des Geschwürs entsprechender Lagerung gegeben, und zwar mit gutem Erfolg.[105])

Merkwürdige Körperstellungen bei Magenstörungen der Masturbanten.

Auch die Magenstörungen bei Masturbanten können die davon Befallenen zwingen, merkwürdige Stellungen einzunehmen, um dieselben zu unterdrücken oder zu mildern. Tissot[108]) schildert sie bereits eindeutig: „Un dérangement total de l'estomac, qui s'annonce chez les uns par des pertes d'appetit, ou par des appétits irréguliers; chez les autres par des douleurs vives, surtout dans le temps de la digestion, par des vomissements habituels, qui résistent à tous les remèdes, tant que l'on reste dans ces mauvaises habitudes." Wie C. Hirsch[109]) hervorhebt, hilft gegen diese Schmerzen manchmal nur starker Druck auf die Magengegend. „Dieser Druck wird oft in origineller Weise durch Aufdrücken der Magengegend auf eine Sofalehne ausgeübt." Kurz, so resümiert Hirsch, wir sehen das bizarre Bild der nervösen Dyspepsie.

Spontane Bauchlage bei Bleikoliken.

Sehr oft habe ich beobachtet, daß von Bleikoliken geplagte Kranke sich, um die Schmerzen zu lindern, sich mit den Händen auf den Bauch drücken oder sich zeitweise auf den Bauch legen.

Diese Bauchlage möchte ich geradezu für recht charakteristisch halten; denn seitdem ich die betreffenden Kranken danach ausgefragt habe, wie sie der starken Schmerzen am besten Herr werden können, haben sie mir von selbst von der von ihnen bevorzugten Lage zur Zeit der Koliken erzählt.

Trotz der offenbaren Häufigkeit dieses diagnostischen Hilfsmittels, das auch als therapeutischer Faktor von Wert erscheint, habe ich es beinahe in allen Handbüchern usw. vermißt. Nur A. Fleck[110]) (1908, S. 549) schreibt: „Der Schmerz im Leibe verringert sich auf Druck, was der Kranke instinktiv ausnutzt, indem er selbst diesen Druck ausübt oder ausüben läßt, auch indem er sich auf den Bauch

legt. Doch ist die Linderung nicht von Dauer, weshalb der Patient sich bald wieder umdreht und im Moment der größten Beunruhigung alles von sich werfend aus dem Bette springt."

Es mag bei dieser Gelegenheit in differentialdiagnostischer Beziehung bemerkt werden, daß Appendicitiden und Peritonitiden meist mit einer Immobilisierung des Abdomens einhergehen, und daß dabei meist Rückenlage eingenommen wird. Dagegen ist bei Anfällen von Bleikolik gerade die fortwährende motorische Unruhe der Kranken eigentümlich, oder die Kranken sitzen, mit den Händen das Abdomen komprimierend. Auch in dieser „zeitweilig anzutreffenden Toleranz des Abdomens gegen mechanische Insulte" liegt ein unterscheidendes Merkmal, wie Rudolf Schmidt[111]) mit Recht bemerkt (S. 230f.).

Die Bedeutung der Lagerungstherapie bei der sog. akuten Magendilatation.

Von unschätzbarem Wert ist die Lagerungstherapie bei der sog. akuten Magendilatation[112]). Seitdem man mit diesem Symptomenkomplex rechnet, ist hier „die Diagnose alles, selbst nur die richtig vermutete".

Seitdem Schnitzler 1895 die ebenso einfache wie auch absolut rettende Lagerungsbehandlung empfohlen hat, ist die Prognose eine weit günstigere geworden.

Es braucht hier nicht darauf eingegangen werden, wie die akute Magendilatation durch ateriomesenterialen Darmverschluß bewirkt wird. Es sei nur erwähnt, daß Kußmaul vorübergehend glaubte, u. a. das mechanische Moment in dem durch Überfüllung der Portio pylorica bewirkten Eintreten der sog. fötalen Stellung des Magens (Drehung um seine Längsachse nach vorn) gefunden zu haben. Schnitzler kam bereits (1895) zu dem Schlusse, daß eine verstärkte Lordose der Lendenwirbelsäule das Zustandekommen des arteriomesenterialen Ileus befürworte, und zwar namentlich in Rückenlage des Kranken. Das Studium dieser Dinge brachte Schnitzler aus anatomischen Gründen zu der Überzeugung, daß die Bauchlage den Verschluß des Duodenums zu beseitigen imstande sei, und erzielte tatsächlich bei seinem zweiten Kranken durch mehrstündige Bauchlage Genesung.

Schnitzlers Vorgehen bedeutet, wie Payr[113]) sich ausdrückt, „einen Wendepunkt in der Frage der postnarkotischen Magenvorgänge, denn nach ihm hat die Therapie nichts wesentlich Neues gebracht". So berichteten auch Müller (1900) und Bäumler (1901) über Erfolge mit der Bauchlage bei solchen Fällen. Bäumler sah durch Bauchlagerung und Magenspülungen seinen Kranken in 3 Tagen genesen.

Auf Grund der neueren experimentellen Untersuchungen stellt man sich vor, daß durch die Lagerungsbehandlung die Abflußmöglichkeit durch den Darm geschaffen wird, „indem die Flüssigkeit auf den Pylorus zu lagern kommt und durch ihre Schwere zur Entleerung beiträgt,

abgesehen davon, daß mit der rechten Seitenlagerung oder mit der Bauchlagerung der Mesenterialschlitz sich leichter entfaltet".

Bleibt der Kranke dagegen in diesem Stadium in Rückenlage, so bestehen die sich gegenseitig verstärkenden Momente, Muskelinsufficienz und Magensaftstauung weiter fort, und es kommt deshalb zum Verschluß des Duodenums am festen Mesenterialschlitze.

Payr[113]) legte sich auf Grund seiner Studien folgendes Verhalten nach den Narkosen zurecht: Wenn 12 bis 24 Stunden nach dem operativen Eingriff noch Erbrechen auftritt, so wird der Kranke in die rechte Seitenlage gebracht, in der er möglichst lange verharren soll. Bereits nach 1 bis 2 Stunden macht sich eine Besserung bemerkbar; bleibt der Erfolg aus, was nur äußerst selten vorkommen soll, so verabfolgte Payr[114]) in der Seitenlagerung noch ein Kamillenteeklysma.

Gelegentlich mußte Payr[114]) zur Anwendung der Knieellenbogenlage greifen, die aber dann stets prompt wirkte.

Was die Magenspülungen bei derartigen Fällen anlangt, so scheinen sie nach Payr entbehrlich zu sein, da der so enorm dilatierte Magen mit dem Schlauche gar nicht ganz entleert werden kann. Nur die Magenausheberung in Beckenhochlagerung kann von Nutzen sein, weil in dieser die Flüssigkeit, dem Gesetze der Schwere folgend, gegen die Cardia zuströmt und so durch den Schlauch abfließen kann.

Nach Payrs[113]) Erfahrungen kann man die Magenaushebung ganz gut entbehren, „wenn man nur früh genug einen natürlichen Abflußweg für den gestauten Mageninhalt durch die entsprechende Lagerung geschaffen hat". Daher kommt Payr zu dem Schluß, daß in der Lagerungstherapie bei der akuten Magendilatation „das einzige und absolut rettende Hilfsmittel liegt".

„Der Vorschlag zur Einnahme der rechten Seitenlagerung behufs der Entlastung des Magens bei chronischer Dilatation, d. h. zur Entfaltung des Duodenums an der Mesenterialwurzel stammt aus der Schule Kußmauls, worüber Malbranc im Jahre 1880[115]) berichtete."

Hochenegg und Wichern[116]) versuchten durch dauernde Beckenhochlagerung den Verschluß des Duodenums an der Mesenteriawurzel zu beheben, kamen jedoch zu keinem günstigen Resultat.

Schnitzler war es, wie erwähnt, vorbehalten, den ersten überhaupt geheilten, einwandfrei beschriebenen Fall zu erleben, und er konnte die Heilung durch methodisch angewandte Bauchlagerung herbeiführen.

Erst 1901 machten Bäumler und v. Herff mit Nachdruck wieder auf die Lagerungsbehandlung aufmerksam und traten für die Knieellenbogenlage ein, die in entsprechenden Intervallen für 15 bis 30 Minuten eingenommen werden soll. Kelling empfahl für jene Fälle, bei denen die linke Seitenlage keine Besserung bringt, auch die Knieellenbogenlage abwechselnd mit Bauchlage. Binswanger schlägt die extreme Knieellenbogenlagerung nebst gleichzeitigen Repositionsversuchen des descendierten Dünndarmes vom Rectum oder von der Vagina aus vor, und Rosenthal empfahl die Taxis vom Unterbauche aus in Knieellenbogenlage.

Nach Payr[117]) schafft der Lagewechsel „dadurch eine definitive Entlastung, daß der paretische Magen, dem Gesetze der Schwere folgend, gegen die vordere Bauchwand hin dirigiert wird, wodurch es naturgemäß zur Entfaltung der Kompressionsstelle am Duodenum kommt. Gleichzeitig sucht der gestaute Inhalt den tiefsten Punkt, d. i. den Mesenterialschlitz, auf und drängt sich so von selbst hindurch. Dieser Mechanismus gilt aber nicht nur für die Knieellenbogenlagerung und die Bauchlage, sondern auch für die rechte Seitenlage mit gesenktem Oberkörper; denn Robinson konnte selbst an Leichen eine künstlich erzeugte Kompression der Mesenterialwurzel durch die letztgenannte Lagerung überwinden.

In letzter Zeit plädiert Arthur Schlesinger[121]) wieder mehr für eine extreme Beckenhochlagerung als für die Bauchlage; bei letzterer hat Borchhardt[122]) sogar eine Verschlimmerung beobachtet, die Schlesinger aus folgendem Grunde ganz erklärlich scheint: Durch die Bauchlage soll das der hinteren Bauchwand anliegende Mesenterium von dieser entfernt werden und bauchwärts gleiten. Wenn nun der Kranke auf dem Bauche liegt, so wirkt der Druck der Unterlage dieser Entfernung von der hinteren Bauchwand genau entgegengesetzt, und es könne so von neuem eine Abschnürung entstehen, abgesehen davon, daß immer ein Entschluß dazu gehöre, einen Laparotomierten in die Bauchlage zu bringen, und auch die Fortsetzung der Magenspülungen in dieser Lage sehr schwierig erscheine.

Dagegen soll die Beckenhochlagerung zwei Indikationen genügen, erstens der Möglichkeit genügender Entleerung bei der Magenspülung, zweitens der dauernden Aufhebung der Spannung des Mesenteriums durch ein Kopfeindrücken des im kleinen Becken fixierten Dünndarms, die sie nach Schlesinger[121]) auch erfüllt.

Selbstgewählte Knieellenbogenlage bei Ulcus duodeni.

Sehr interessant ist die Beobachtung Umbers[118]), der einen an Ulcus duodeni leidenden Kranken „auf der Höhe der äußerst heftigen Schmerzanfälle spontan regelmäßig Knieellenbogenlage einnehmen" sah. In diesem Falle saß das Ulcus an der hinteren Wand und war nach hinten mit dem Pankreas verwachsen. Nach Oppenheimer[119]) ist dieser Sitz des Ulcus an der hinteren Wand sehr häufig; Aschoff[120]) gibt zu bedenken, ob nicht bei den bei Neugeborenen vorkommenden Ulcera duodeni ein Druck auf die Duodenalwand in der Art ausgeübt werde, daß Leber und Gallenblase als Nachbarorgane das Duodenum gegen den Pankreaskopf drücken.

Ich kenne auch einen Kranken, der seit Jahren an Ulcus duodeni leidet, und der zur Zeit der Schmerzen sich ein Kissen auf den Bauch legt und dann in Bauchlage verharrt, bis die Symptome sich gebessert haben.

In der Literatur finden sich vereinzelte Bemerkungen über den Einfluß der Körperhaltung auf die Intensität der Schmerzen bei Ulcus

duodeni. So soll nach Oppenheimer[123]) die rechte Seitenlage in dieser Hinsicht ungünstig wirken, nach Murphy die horizontale Lage überhaupt. Nach E. Melchior[124]) besitzen derartige Angaben eine größere praktische Bedeutung wohl nicht.

Dagegen hat L. Cheinisse[125]) gerade so wie Umber[118]) Wert auf die spontane Knieellbogenlage bei Ulcus duodeni gelegt und überhaupt ihren Wert in diagnostischer und therapeutischer Beziehung bei inneren Leiden geschildert.

Knieellenbogenlage bei Renoptose mit duodenalem Ileus.

In einem jüngst von Rudolf v. Fellenberg[126]) beschriebenen Falle brachte die zeitweise — einige Minuten — ausgeübte Knieellenbogenlage überraschende Beseitigung der bestehenden Symptome.

Es handelte sich um eine 30 jährige Frau, die u. a. nicht an einer einfach nach unten dislozierten, sondern hauptsächlich an einer medialwärts verschobenen rechten Niere litt. Die gewissermaßen um ihren Hilus gedrehte Niere hat offenbar in der Gegend des Duodenums einen Druck ausgeübt, der in dem Augenblicke, in dem der Magen nach vollendeter Verdauung seine Entleerung in den Darm beginnen will, in Erscheinung tritt. Die Folgen waren regelmäßig ca. 2 Stunden nach den Mahlzeiten sich einstellende starke Schmerzen in der Magengegend, öfters verbunden mit Brechneigung, hie und da mit wirklichem Erbrechen. Zugleich bestand das Gefühl von einem Hindernis bei Beförderung der Speisen.

Da die Beschwerden u. a. durch Beschränkung reichlicher Mahlzeiten immer noch andauerten, wurde als symptomatische Therapie die Knieellenbogenlage angewendet.

Diese Lage mußte in der Weise wirken, daß die an falscher Stelle liegende und dort ihren Druck ausübende Niere von der Stelle weg nach der vorderen Bauchwand disloziert wurde. Auf diese Weise wurde die Passage frei, und die Kranke v. Fellenbergs[126]) fühlte dabei „ein leises Kollern, während ihre Schmerzen und ihr Brechreiz fast a tempo verschwanden". In dieser Knieellenbogenlage fühlte die Kranke sich geradezu erleichtert, und es kam ihr vor, als wenn in der Magengegend sich ein Widerstand löste, kurz, als ob eine unwegsame Stelle plötzlich durchgängig würde. Nach und nach lernte diese Kranke diese Lagetherapie prophylaktisch, z. B. vor dem Ausgehen einnehmen und konnte sich dann einige Zeit im voraus vor den Schmerzanfällen schützen.

Bauchlage, Kniebrustlage usw. bei Ileus.

Wenn es auch Seltenheiten sind, so ist nicht zu verkennen, daß in gewissen Fällen von Ileus durch gewisse Lagerungen nicht nur die Schmerzen, sondern auch die Einklemmungserscheinungen gemildert, ja sogar gelöst werden können. So ist es z. B. Sahli[127]) wahrscheinlich, daß in solchen Fällen von Ileus, Koliken usw. die Bauchlage deshalb Erleichterung bringt, weil in ihr „durch Umlagerung gefüllter Darmab-

schnitte sowie durch die Entspannung gasgefüllter Teile des Verdauungstraktes infolge des Gegendruckes“ die Beschwerden geringer werden.

So berichtet Tournay[128]) von einer Primipara, bei der sich am Abend des dritten Wochenbetttages Erscheinungen von Ileus einstellten. Nachdem mehrfache, während der ersten 48 Stunden vorgenommene Eingießungen keinen Erfolg gebracht hatten, wurde die Kniebrustlage verordnet, und sofort traten mäßige dünne Entleerungen ein. Tournay[128]) meint, daß eine Darmschlinge zwischen Becken und Uterus eingeklemmt gewesen sei, die durch die Kniebrustlage frei wurde.

Hunter[192]) gibt an, daß er vier angebliche Fälle von Flexurvolvulus durch Lageveränderung zur Heilung gebracht habe, und rät, daß man ebenso bei der Cöcumumdrehung durch Lagewechsel des Körpers eine Heilung zu erzielen wenigstens versuchen könne. Solche Versuche dürfen natürlich nur kurze Zeit, mehr versuchsweise, wie Wilms[192]) hinzufügt, vorgenommen werden. Zeigt sich dann kein Einfluß, so muß unbedingt zur Operation geraten werden. Faltin ist der Ansicht, daß diejenigen Fälle für Lagewechsel sich eigneten, bei denen die Schmerzen unter Veränderung der Körperlage nachließen; diese Kranke will er einige Male im Bette herumgedreht wissen, indem er denselben Gedankengang verfolgt, der den Geburtshelfer leitet, der durch Lageveränderung der Mutter auf die Lage des Kindes einzuwirken sucht.

Beim Flexurvolvulus muß nach Wilms die Möglichkeit der Zurückdrehung unter gewissen Bedingungen zugegeben werden. So haben Versuche von Heiberg[130]) gezeigt, daß sich der Darm um seine Achse drehen kann, wenn man vom Rectum aus einen Einlauf gibt.

Mehr der Kuriosität halber sollen auch die Taxisversuche erwähnt werden, die von Rendu und Hutchinson[130]) angegeben wurden. Rendu führte bei dem Kranken ein Schlundrohr in den Mastdarm, brachte ihn dann in die Bauchlage und drehte ihn darauf plötzlich von der rechten auf die linke Seite. Hutchinson empfahl, den Kranken tief zu narkotisieren; dann soll der Unterleib kräftig geknetet und die Eingeweide dabei nach oben, unten und beiden Seiten gepreßt werden. Der Kranke wird weiterhin auf den Leib gelegt und von starken Männern rückwärts und vorwärts geschüttelt, während reichlich Klystiere gegeben werden. Derartige Prozeduren erinnern an die von Schweninger seinerzeit vorgenommenen „Bauchbeknieungen“ bei Fettleibigen[131])!

Foote (1899) will durch bimanuelles Vorgehen die Rückdrehung bewerkstelligt haben, und zwar läßt er von einer Frau mit schmaler Hand diese und den Vorderarm ins Rectum einführen, während gleichzeitig von außen der Versuch gemacht wird, die Drehung zu lösen. Eine Kritik dieser letzten Vorschläge überläßt Wilms mit Recht dem Leser.

Lagerungstherapie bei gewissen Fällen von Invagination des Darms.

Trotzdem wird man z. B. in einzelnen Fällen von Invagination des Darmes die unblutige Behandlung z. B. in Form von Einläufen

nicht gleich ganz von der Hand weisen. Und so schreibt Wilms[132]: „Daß Einläufe in den Mastdarm, wenn sie eine gewisse Kraft entfalten, eine Einscheidung des Darmes zu reponieren vermögen, günstige Bedingungen vorausgesetzt, leuchtet ein, denn durch den Innendruck im Darm wird die Scheide ausgedehnt, das Invaginatum selbst komprimiert und das Gegenteil von dem geleistet, was sonst die Peristaltik ausführt mit dem Enderfolg, die Invagination zu vergrößern. Selbstverständlich muß die Flüssigkeit, um den Darm zu dehnen und zu reponieren, den intraabdomischen Druck überwinden.“ Um diesen in seiner Wirkung auszuschalten, ist es ratsam, entweder in Beckenhochlagerung oder in Knieellenbogenlage die Flüssigkeit einlaufen zu lassen. Die meisten Autoren scheinen sich für die Beckenhochlagerung entschieden zu haben. Knotz[133]) empfiehlt dagegen die Knieellenbogenlage. Am besten wird man nach Wilms beides versuchen.

Bei der Operation von Ileuskranken ist auch auf die Lagerung der Kranken zu achten; für gewöhnlich genügt die horizontale Lage; unter bestimmten Verhältnissen aber ist die Trendelenburgsche Beckenhochlagerung am Platze, „sei es, daß man in kleinen Becken operieren muß oder Schwierigkeiten wegen der Reposition der Därme fürchtet oder beabsichtigt, den Darminhalt durch Hineinpressen in den Magen zu entleeren[134]).

Die Lage der Milz bei verschiedenen Körperstellungen.

Die Milz ist, wie C. Gerhardt[151]) sagt, ungeachtet ihrer anscheinend trefflichen Fixation, die aber bei der Inkonstanz des Lig. pleuracolicum und ihres Hauptbefestigungsmuskels oft leidet, zu den beweglichsten Organen der größeren parenchymatösen Unterleibsorgane zu rechnen. Genauere Untersuchungen über diesen Punkt verdanken wir erst J. B. M. Ibrahim[152]), der auch die in historischer Beziehung wichtigen Zitate zusammengestellt hat.

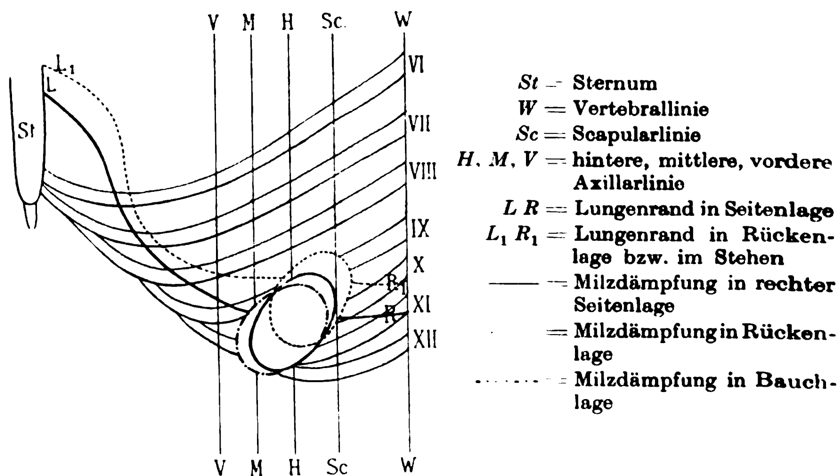


Abb. 14. Die Lage der Milz bei verschiedenen Körperlagen.

Danach war es K. Schuster[153]) (1866), der zum erstenmal die beträchtliche Verschiebung der Milz beim Übergang in die Bauchlage anatomisch und klinisch beobachtet und beschrieben hat. Schuster[153]) schreibt: „In der Bauchlage nimmt die Milzdämpfung nicht mehr dieselbe Stelle ein, an der man sie bei der Untersuchung in der Rückenlage oder diagonalen Lage findet, sondern sie ist oft in sehr auffallendem Grade nach vorn gerückt, so daß alsdann die Möglichkeit gegeben erscheint, auch die hintere Grenze dieses Organs, sowie auch die äußere Grenze der linken Niere durch die Perkussion aufzufinden."

Schuster[153]) (S. 18) hat auch die sog. Diagonallage, die zwischen rechter Seiten- und Rückenlage die Mitte hält, bei der Untersuchung der Milz zuerst empfohlen, und nicht Andral[154]). Wenigstens habe ich in seinen Werken nichts darüber finden können.

Wie sich im einzelnen die Verschiebungen der Milz bei Lagewechsel des Körpers gestalten, kann in Ibrahims Abhandlung nachgelesen werden. An der Hand der beigegebenen, Ibrahim entlehnten Skizze (S. 81) wird man sich eine genügend klare Vorstellung machen können, soweit sie hier in Betracht kommt[155]). (Abb. 14.)

Palpation der Milz in Knieellenbogenlage.

Da die Milz in Bauchlage am weitesten nach vorne rückt, so wird es auch plausibel, daß man die Milz auch in Knieellenbogenlage palpieren kann, wofern die Bauchwand erschlafft ist, wie es bereits Piorry[156]) angibt.

So gelang es Piorry, in dieser Stellung in einigen Fällen den Milzrand zu erreichen, was ihm in jeder anderen Körperstellung unmöglich gewesen war.

Über den Einfluß verschiedener Körperlagen auf Lage und Funktion der Nieren.

Palpation der Nieren in Knieellenbogenlage.

Zur Palpation der Nieren schlug Cruveilhier (zitiert nach Piorry[135]) auch die Knieellenbogenlage vor. Die von Wolkow und Delitzin[136]) gemachte Angabe ist also nicht richtig, daß diese Untersuchungsmethoden der Nieren zuerst von Rollet[137]) angegeben sei. Auch Dietl (Wien. med. Wochenschr. 1864. Nr. 36) und Wilh. Herr (Die wandernde Niere, Bonner Diss. 1871) haben sich der Knieellenbogenlage gelegentlich bedient. Emil Rollet[137]), ein Schüler Oppolzers, gibt sehr richtig an, daß in der Knieellenbogenlage die Niere mehr oder weniger aus der Lumbalgegend heraustrete und bei mäßiger Spannung der vorderen Bauchwand deutlich unter ihr zu fühlen sei. In dieser Stellung gehört eine Abflachung, ja selbst ein Einsinken der entsprechenden Lendengegend zu den gewöhnlichen Erscheinungen, eine Beobachtung, die Landau[138]) und Keppler[139]) für ein unzuverlässiges und nur selten vorhandenes Zeichen halten.

Dementsprechend findet man bei der Perkussion der Lendengegend in Knieellenbogenlage den Schall auf der der herabgesunkenen Niere entsprechenden Seite heller und voller als auf der anderen, die gewöhnlich die Niere beherbergt. „Bei der Bauchlage", bemerkt Wilhelm Ebstein[140]), „findet man an der betreffenden Stelle einen tympanitischen Schall, vorausgesetzt, daß es sich nicht um fette Personen handelt und nicht andere Dinge, die den Schall gleichfalls dämpfen, an der betreffenden Stelle liegen."

Landau[138]) hält (S. 74) die Knieellenbogenlage darum für am wenigsten geeignet zur Palpation der Nieren, „weil in dieser die Niere nach dem Zwerchfell, d. h. ihrem normalen Platz zu fallen die Neigung hat." In demselben Sinne äußert sich auch Kuttner[141]), während Rosenstein[142]) sie für gewisse Fälle zu empfehlen scheint.

Trastours Handgriff zur Untersuchung der Nieren in vorgebeugter Haltung.

Um besonders bei Enteroptosen die Nieren möglichst leicht fühlen zu können, bringt E. Trastour[143]), der Kliniker von Nantes, seine Kranken in sitzende Stellung, und läßt sie Rumpf und Kopf nach vorn beugen; dabei werden die Hände locker auf die Knie gelegt. Trastour rühmt diese Untersuchungsmethode sehr, überhaupt zur Exploration des Leibes.

Einfluß der Körperhaltung auf die Absonderung des Harns.

Sehr interessant sind die Versuche E. Wendts[144]) an sich selbst über den Einfluß der Körperhaltung auf die Harnabsonderung. Es ergab sich u. a. deutlich folgendes Verhalten: An den Versuchstagen mit ausschließlicher oder vorwiegender Seitenlage und Knieellenbogenlage ging die Harnabsonderung schneller von statten als an den Tagen mit ausschließlich oder vorwiegend sitzender Körperstellung. Am schnellsten ist die Harnabsonderung bei Knieellenbogenlage, bei der der Druck in der Nierengegend am geringsten ist. Proportional dem höheren Druck bei Seitenlage, Rückenlage, Stehen und Sitzen wird die Harnsekretion unter sonst gleichen Umständen immer langsamer. Nach Experimenten von Schatz[145]) ist in der Nierenvene bei aufrechter Stellung ein größerer Blutdruck als bei liegender, und besonders bei Seiten- oder Knieellenbogenlage. Dieser größere Druck in der Nierenvene erklärt die Verlangsamung der Harnsekretion bei aufrechter Körperstellung besonders gegenüber der Seiten- oder Knieellenbogenlage einfach und wohl auch zur Genüge.

Transitorische Albuminurie bei gewissen Körperlagen.

Es ist eine besonders in letzter Zeit häufig betonte Tatsache, daß es wie im Experiment gelingt, durch gewisse Körperlagen eine transitorische Albuminurie hervorzurufen.

Ich gedenke hier z. Z. eines von Falkenheim[146]) mitgeteilten Falles, der bei einem Mann mit Lebercirrhose und Milztumor in linker Seitenlage Albuminurie auftreten sah; er bezieht diese mit Recht auf Druck des Milztumors auf die linke Vena renalis. Legte man den Kranken z. B. in Bauchlage ins Bett, wobei die Brust etwas unterstützt war, um einen Druck auf den Leib zu verhüten, und den Kopf nach links gedreht, so daß die rechte Seite etwas höher lag als die linke, so blieb der darauf gelassene Harn eiweißfrei. Die oft angestellten und wiederholten Versuche ergaben bei rechter Seitenlage und Rückenlage, wenn überhaupt, so nur spurweise Eiweiß im Urin, bei Seitenlage halb links und ganz links viel Eiweiß, bei linker Überseitenlage sehr wenig, bei Bauchlage und rechter Überseitenlage kein Eiweiß.

Außerdem zeigte sich, sobald der Kranke einige Zeit auf der linken Seite gelegen hatte, eine deutliche Zunahme des Inhalts der linken Scrotalhälfte.

Für Bossi[147]), den Leiter der Universitäts-Frauenklinik in Genua, steht es anthropogenetisch auch außer Zweifel, daß die ursprüngliche Körperhaltung des Menschen, wie gegenwärtig die der Anthropoiden und übrigen Vierfüßer eine horizontale war.

Den Beweis dafür liefert nach Bossi die Krümmung der Lendenwirbelsäule nach vorn und die Inclinatio pelvis; er ist der Ansicht, daß bei einer schwangeren Frau in aufrechter Stellung oder in Rückenlage der schwangere Uterus viel leichter als bei den Vierfüßern einen Druck auf die Ureteren und Nierengefäße (Arterien, Venen, Lymphgefäße) und auf die Nieren selbst auszuüben imstande ist. Das Studium lehrte Bossi in der Tat, daß bei Affen, Kühen, Pferden, Ziegen, Hunden usw. Albuminurie während der Gravidität äußerst selten ist.

Verschwinden der transitorischen Albuminurie in der Schwangerschaft durch Bauchlage.

Auf diese Überlegung hin riet Bossi[147]) einer Schwangern — die an einer transitorischen Albuminurie litt — die Bauchlage an; der Erfolg war, daß die Albuminurie verschwand; als Grund durfte er getrost mechanische Momente für das Entstehen der Eiweißausscheidung ins Feld führen.

In einem anderen Fall Bossis[147]), der eine 35jährige IV para im 9. Monat betraf, bestand eine Albuminurie von $6^0/_{00}$. Da diese trotz Diät und absoluter Bettruhe nach 12 Tagen nicht wich, so riet Bossi zur Bauchlage mit einem Kissen unter die sternale Region und zur Wiederaufnahme der gemischten Diät; nach 24 Stunden war die Albuminurie verschwunden. Nach 2 Tagen stand die Patientin wieder auf, und wie im Experiment erzeugt, war die $6^0/_{00}$ Albuminurie wieder da. Nach wiederholtem Verbleiben in Bauchlage verschwand die Albuminurie von neuem, obwohl die gemischte Diät beibehalten war.

Kurz darauf normaler Partus und normales Puerperium. Von Albuminurie bestand seitdem nicht die geringste Spur.

Die Schwangerschaftsalbuminurie ist nichts anderes als eine lordotische Albuminurie.[147a])

Schon vor Bossi hat Ludwig Iehle[148]) sich mit dem Zustandekommen der Schwangerschaftsalbuminurie beschäftigt. Er erwähnt auch, daß als Ursache derselben hauptsächlich ein Druck des schwangeren Uterus auf die Ureteren oder Nieren angesehen würde, der indes in den meisten Fällen nicht sicher nachzuweisen sei. Nach Iehles Ansicht ist die reine Schwangerschaftsalbuminurie nichts anderes als eine lordotische Albuminurie der schwangeren Frauen. Daß die Albuminurie während der Gravidität bei kurzer Bettruhe nicht so rasch und prompt wie bei der lordotischen Albuminurie verschwindet, spricht nicht gegen Iehles Annahme; denn provozierte er durch eine extreme Lordose im Liegen durch längere Zeit Albuminurie, so sah er, daß diese 24, ja sogar 36 Stunden bestehen bleiben konnte und dann trotzdem dauernd verschwand, wenn nicht ein erneuter Insult gesetzt wurde. Da die Schwangeren sich aber tagsüber andauernd in einer extremen lordotischen Körperhaltung — der sog. stolze Gang nach Hyrtl — bewegen, so vermag dieses den Nierenkreislauf dauernd und schwer zu schädigen. In einigen Fällen kann es dann nach Iehles Beobachtungen zu sog. verstärkten „lordotischen Albuminurien" kommen, die sogar zu starken Kreislaufstörungen im Gebiete der unteren Hohlvene und zu Ödemen an den unteren Extremitäten infolge der Lordose führen.

Beseitigung der Pyelitis in graviditate durch Lagerung.

Auch für die in graviditate auftretende, meist im rechten Nierenbecken sich abspielende Pyelitis spielt die Lagerungstherapie eine hervorragende Rolle. Ist man auch über die Ätiologie noch ziemlich im unklaren, so muß man mit Rosinsky[149]) an die Möglichkeit einer direkten Kompression des rechten Ureters durch den graviden dextrovertierten Uterus denken. Für diese Ansicht sprechen seine Heilerfolge mit einfacher Linkslagerung des Patienten. Auch N. Markus[150]) hat über zwei Kranke berichtet, die durch diese einfache Methode geheilt wurden. Bei der einen verschwand das Fieber nach 7 Tagen, nach 9 Tagen wurde der Harn eiweißfrei; im Harnsediment waren keine Eiterkörperchen, keine Zylinder, keine Bakterien. Als die Kranke etwa 10 Tage außer Bett war und so lange eiweißfrei, trat am 11. Tage unter leichter Temperaturerhöhung wieder Eiweiß im Urin auf; im Sediment nur Eiterkörperchen und Bakterien. Die Therapie war genau dieselbe wie das erstemal, und die Kranke war nach 8 Tagen wieder fieber- und eiweißfrei.

Gerade dieses Rezidiv spricht nach Markus' Ansicht mit Recht mit ziemlicher Sicherheit für die Kompressionstheorie, da bei aufrechter

Körperhaltung der in diesem Fall so stark nach rechts verlagerte Uterus wieder zur Kompression des Ureters führen konnte.

Man wird daraufhin bei derartigen Fällen jedenfalls an diese einfache Lagerungstherapie denken müssen und mit ihr in vielen Fällen von Pyelitis gravidarum zum Ziele kommen, und braucht daher nicht immer gleich zu dem für den Praktiker technisch immerhin schweren Eingriff der Nierenbeckenausspülung oder ev. gar zur Unterbrechung der Gravidität zu greifen.

Die therapeutische Hochlagerung bei Enuresis nocturna.

Bei der Enuresis nocturna, besonders der Kinder, hat auch die Lagerungstherapie von sich reden gemacht und ohne Zweifel unverkennbare Resultate gezeitigt. Leyden sagte geradezu (1898): „Bei der Enuresis nocturna ist die Lagerung selber geradezu Heilmittel!“ Ich habe sie auch öfter angewandt und Nutzen davon gesehen. Es handelt sich nämlich darum, Kopf und Rumpf des Kindes tief und die Beine, ev. auch das kleine Becken, hoch zu lagern. Dadurch wird der Schwerpunkt des in der Harnblase sich ansammelnden Urinquantums mehr nach unten gegen den Fundus vesicae verlegt, und es müßte sich eine Bespülung des Orificium urethrae vesicae mit Urin, sowie der Eintritt desselben in die Harnröhre und die hierdurch etwa auszulösende Reflexwirkung, kurz der nächtliche Harnabfluß, beseitigen lassen, was auch tatsächlich gelingt.

Man kann auch die Kinder ganz eben ins Bett legen und das Fußende 30—40 cm hoch stellen, wie wir es auf der Müllerschen Klinik in München machten; nach M. Mendelsohn[157]) kann die Neigung des Bettes zu einer ganz beträchtlichen Höhe gebracht werden, ohne daß dem Kranken ein Unbehagen daraus erwächst. Mendelsohn rät, im Verlauf der Behandlung das Fußende des Bettes wieder langsam zu senken, so daß es in 8—14 Tagen seine Stellung wieder erreicht hat.

Diese Lagerungstherapie hat van Timhofen in Haag (1880) auf Grund von an der Leiche angestellten Versuchen begründet, angewandt wurde sie unabhängig davon von Julius Stumpf[158]).

Es mag hier noch betont werden, daß von anderen Autoren, wie z. B. von Henoch (1897) in seinen Vorlesungen über Kinderkrankheiten (S. 629) erwähnt wird, möglichste Vermeidung der Rückenlage angeraten wird, zu welchem Zweck das Umbinden einer Bürste, deren Borsten die Haut des Rückens berühren, angeraten wird.

Als ganz zweckmäßig erweist sich der von Paul Jacobsohn angegebene Niveausteller, der aus einer vertikalen Schraubenvorrichtung besteht, die an ihrem oberen Ende mit einem horizontalen eisernen Träger versehen ist, auf dem die zu erhöhende Bettkante ruht.[159])

Wir wissen ja, daß viele Fälle von Enuresis nach vergeblicher Anwendung verschiedener Mittel schließlich von selbst heilen, in der Regel zu einer Zeit, wo bereits die Pubertätsentwicklung vor sich geht.

Jedenfalls wird man aber in verzweifelten Fällen die Unterstützung der Behandlung u. a. durch entsprechende Lagerung solcher Kranken nicht unversucht lassen.

Die Harnblase des Fötus hat dieselbe Lage wie bei den Vierfüßern.

Es erübrigt sich noch, einige Notizen über die Lageveränderung der Harnblase während der Jugendjahre beizufügen: Nach Disse[160]) senkt sich die innere Harnröhrenmündung schnell „von der Geburt bis zum Anfang des vierten Lebensjahres, langsamer von da bis zum Anfang des neunten; von da bis zum Eintritt der Pubertät bleibt sie stehen und fällt dann langsam weiter bis zur Vollendung des Wachstums".

Disse ist der Ansicht, daß die Senkung der Blase dadurch zu erklären ist, daß die Harnröhrenmündung in den Beckenausgang durch die Fascien des Diaphragma urogenitale eingespannt ist, wie das Bild in einen Rahmen und deshalb die abwärts gerichteten Wachstumsbewegungen desselben mitmachen muß.

Bereits Harrison hat als erster die wesentlichen Punkte dieses Vorgangs richtig erkannt; er schreibt in seinem höchst lesenswerten Aufsatz aus dem Jahre 1836[161]): „In the foetus and infant of a year old the bladder in figure more resembles that of a quadruped; when distended, it is pyriform, like a bottle or flashe reversed, the larger end or the superior fundus being in the abdomen, and the smaller extremity tapering in the urethra."

Max v. Arx[162]) hat vor kurzem (1910) die topographischen Verhältnisse der Blase beim Vierfüßer (Hund) und beim Menschen verglichen und durch beistehende Abbildungen, die ich seiner Arbeit entnehme, illustriert. (Abb. 15.)

v. Arx postuliert u. a. auf Grund dieser Lageverhältnisse der fötalen Blase, daß nach den physikalischen Gesetzen sich das Kind — da dem beweglichen flüssigen Blaseninhalt ein wichtiger Faktor in der Mechanik

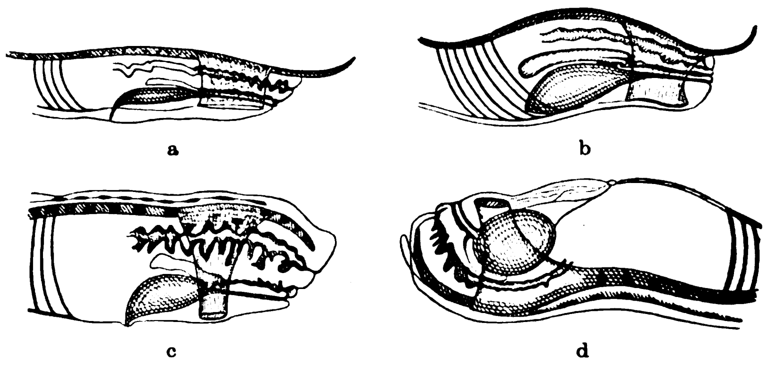


Abb. 15. Die topographischen Verhältnisse der Blase beim Vierfüßer und Menschen.
a) beim Hund (neugeboren), c) beim Kind (neugeboren),
b) „ „ (erwachsen) d) „ „ (nach Monaten).

der Eingeweide und Statik des Rumpfes zukomme — ganz in derselben Weise entwickeln müsse wie das Tier, das nach seiner Geburt sofort auf dem Bauche kriegt und sich auf seine vier Füße stellt: der Rumpf würde dann eine horizontalliegende Lage einnehmen. Da aber das Kind gleich nach der Geburt auf den Rücken gelegt wird, so senke sich nach v. Arx[163]) Ausführungen die kindliche Blase im Verlaufe der ersten Monate nach dem Becken hin, während sich die oberen Darmschlingen gewaltig durch Darmgase auftreiben. „Dadurch wird der Schwerpunkt des Rumpfes immer mehr nach dem Becken und nach dem hinteren Leibesende hin verschoben. Brust und Oberleib werden dadurch entlastet.“ Und jetzt erst ist dem Kinde die Möglichkeit und das Bestreben gegeben, sich aufzurichten.

Über einige Lagen in der Geburtshilfe.

In der Geburtshilfe spielt die Lage und Lagerung der Kranken eine entscheidende und bedeutsame Rolle.

Wer die anthropologische Studie von Ploss „Über Lage und Stellung der Frau während der Geburt bei verschiedenen Völkern“ studiert, wird sehen, daß dieses Problem eine lange und interessante Geschichte hat.

Auf Grund solcher ethnologischer Kenntnisse warf H. v. Ludwig 1870 die Frage auf, warum man die Frauen in der Rückenlage gebären lasse, und er empfahl für den Geburtsakt die knieend-kauernde Stellung. Die praktischen Nachprüfungen E. Fränkels (Berliner med. Wochenschr. 1871. Nr. 28 u. 29) fielen bei 13 Fällen nicht günstig aus, während Fr. Alt (ebenda 1872. Nr. 3) bei 28 Fällen ein seltneres Vorkommen von Dammrissen und besonders von Schmerzensäußerungen beobachtete.

Es muß hier erwähnt werden, daß die Engländerinnen und ebenso die Frauen in Nordamerika nicht nur bei den Entbindungen, sondern auch bei fast allen geburtshilflichen Operationen auf der Seite liegen, weil sie glauben, daß derart die Schamhaftigkeit am wenigsten verletzt werde. Gusserow (Monatsschr. f. Geburtskunde 1864. 24. S. 279) bestätigt diese Beobachtung und bemerkt, daß in England besonders die linke Seite zur Lagerung der Frau bei der Geburt bevorzugt werde.

Doch hat es zu verschiedenen Zeiten auch wohl Ausnahmen von dieser Regel gegeben, So wissen wir, daß zu Smellies Lebzeiten (1680—1763) sich viele Engländerinnen knieend und von hinten entbinden ließen, und zu Spences Zeit (1812—82) liebte man in England hier und da die Knieellenbogenlage*). Denn Spence sagt, „daß sich einige Engländerinnen entbinden ließen, indem sie auf den Rand eines Bettes oder Stuhles knien und sich mit dem Ellenbogen oder dem Körper darauf stützen“.

*) Tarnier nennt die Knieellenbogenlage „l'attitude de la prière mahometane“.

Über die Knieellenbogenlage.

Diese Knieellenbogenlage scheint von alters her von den geschicktesten Geburtshelfern besonders kräftigen Personen empfohlen worden zu sein. So rieten Soranus, später auch die Araber Jahiah-Ebn Serapion (802—849) und el Râzi unter diesen Umständen zur Knieellenbogenlage. In Deutschland schrieb Rößlin († 1526): „Ist aber die Gebärende feist, so soll sie sich auf ihren Leib, die Stirn auf die Erde legen und die Kniee an sich ziehen". Auch Savonarola in Padua († 1466) schrieb, daß bei schwerer Geburt die Knieellenbogenlage einzunehmen sei.

In der neueren Zeit steht die Knieellenbogenlage lange nicht mehr in dem Ansehen und hat offenbar an Bedeutung verloren. Bei ihr stützt sich, wie der Name sagt, der Körper der Frau auf Kniee und Ellenbogen, die Oberschenkel stehen senkrecht, der Thorax und die obere Partie der Bauchhöhle liegen tiefer als das Becken. (Abb. 16.)

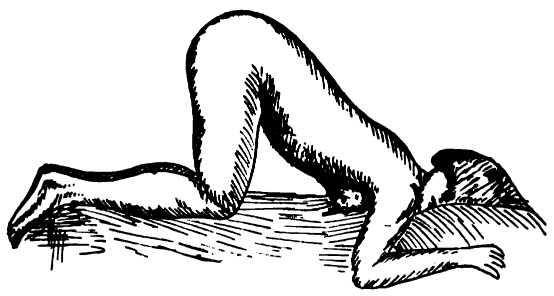


Abb. 16. Knieellenbogenlage.
Gesicht und Brust auf Unterlage, Oberschenkel senkrecht.

Noch größer wird nach Bumm[164]) die Niveaudifferenz. wenn man die Arme strecken und den Thorax mit den Schultern aufliegen läßt (sog. Knieschulterlage). Bei beiden Stellungen sinken die Eingeweide der Bauchhöhle gegen Zwerchfell und vordere Bauchwand, der Druck im Abdomen fällt und wird meist niedriger als der Atmosphärendruck.

Wie Bumm angibt, benutzt man die Knieellenbogenlage vorzugsweise bei Repositionsversuchen, wo der erhöhte Abdominaldruck und das Entgegenpressen der Eingeweide unerwünscht wäre, so z. B. bei der Reposition der vorgefallenen Nabelschnur. Denn während bei der Rückenlage der Kreißenden die zurückgeschobenen Schlingen der Schnur leicht herabgepreßt werden, besteht in der Knieellenbogenlage wegen des unteratmosphärischen Abdominaldruckes umgekehrt die Neigung, daß die vorgefallenen Schlingen in die Gebärmutterhöhle zurückgleiten. (Vgl. Fig. 524 bei Bumm.[164])

Ahlfeld[166]) hat bei Incarceration des graviden Uterus unter Nachahmung des Naturheilvorganges nach Entleerung, event. nach wiederholter Entleerung der Blase die Bauchseitenlage, kurze Zeit hindurch auch die Knieellenbogenlage einnehmen lassen; in letzter Zeit macht

P. **Matthes**[167]) hierbei auf Anwendung der sog. „steilsten Knieellenbogenlage“ aufmerksam.

Auch in der **operativen Gynäkologie** wird nach Döderlein und **Krönig**[165]) die Knieellenbogenlage heute relativ seltener ausgeführt wie früher, wo sie bei Blasenscheidenfisteln mit Vorliebe zur Sichtbarmachung des Operationsterrains in Anwendung kam. Durch das starke Sinken des abdominellen Druckes strömt die Luft in die Scheide ein und bläht dieselbe, sobald durch ein Speculum der Introitus auseinandergespannt ist. Ebenso kann auf gleiche Weise Blase und Mastdarm gebläht werden, wie es mit Vorliebe bei der **Kelly-Pawlik**schen Cystoscopie und bei endovesicalen Operationen unter dieser Beleuchtung geschieht.

An dieser Stelle mag eingeschaltet werden, auf welche Weise **J. Marion Sims** (1813—83) im Jahre 1845 durch Anwendung der Knieellenbogenlage die Heilbarkeit der Blasenscheidenfistel schuf. **Sims** erzählt es selbst im 14. Kapitel seiner Lebensgeschichte*) so drastisch, daß ich hier ihn selbst reden lasse:

„Während meines Studiums am ‚Charleston Medical College‘ pflegte Prof. **Prioleau** zu sagen: ‚Meine Herren, wenn Ihnen jemals ein Fall von Retroversion der Gebärmutter vorkommt, so legen Sie die Patientin in die Knie- und Ellenbogenlage (genu pectoral position), dringen dann mit einem Finger in das Rectum, mit dem anderen in die Vagina, drängen nach oben und unten, und wenn Sie dadurch den Uterus nicht in die richtige Lage bringen, so wird es Ihnen wohl schwerlich durch irgend eine andere Methode gelingen.‘

Alles das fiel mir jetzt ein, damals ging es von einem Ohr durchs andere und ich dachte nicht, daß ich jemals in die Lage kommen würde, davon Gebrauch zu machen. Es war überhaupt merkwürdig, daß mir des Professors Worte jetzt gerade einfielen, wo ein solcher Fall vorlag. Ich ließ also die Frau die vorgeschriebene Stellung einnehmen und deckte ein Leinentuch über sie. Ich konnte mich nicht entschließen, meine Finger in das Rectum einzuführen, denn erst vor einigen Tagen, als ich dies bei einem sehr nervösen Herrn einer Fissur halber tat, klagte derselbe derartig, daß ich jetzt der armen Frau gerne eine solch unangenehme Prozedur erspart hätte, da sie ohnedies schon genug litt.

Ich führte meinen Finger in die Scheide und konnte den Uterus deutlich fühlen, aber mein Finger war zu kurz, um ihn in die richtige Lage bringen zu können.

Ich führte nun den Mittel- und Zeigefinger in die Scheide, konnte alsbald den Uterus umgreifen und machte starke Anstrengungen, denselben zurückzubringen, indem meine Hand mit der Fläche nach aufwärts und dann wieder nach abwärts drehte und mit aller Kraft redressierte. Auf einmal vermochte ich weder den Uterus noch die Vaginalwände zu fühlen. Ich konnte überhaupt nichts finden und wunderte mich sehr darüber. Es war als hätte ich meine Finger in einen Hut gesteckt und sie dann darin umgedreht, ohne auf einen Widerstand zu stoßen. Mitten in meinem Erstaunen sagte Mrs. Merrill zu mir: ‚Doktor, jetzt ist's mir um vieles leichter.‘ Meine Aufgabe war getan, was aber geholfen hatte, wußte ich nicht zu sagen. Nachdem ich meine Hand zurückgezogen hatte, sagte ich ihr, sie möge sich jetzt hinlegen. Sie war in starkem Schweiß, zum Teil durch den Schmerz und die unnatürliche Lage und zum Teil durch die Anstrengung.

---

*) Herausgegeben von L. **Weiß**, Stuttgart 1885. S. 152f. Vgl. auch M. **Sims**, On the treatment of the Vesico-Vaginal Fistula (The american Journal of the medical sciences. N. S. Vol. 23. 1852), und **derselbe**, Klinik der Gebärmutterchirurgie, deutsch von **Beigel**, Erlangen 1866, S. 10ff.

Als sie sich hinlegte oder vielmehr hinfiel, hörte ich plötzlich ein Geräusch, als wäre aus den Eingeweiden Luft entwichen. Sie wurde ganz verwirrt und bat um Entschuldigung. Ich sagte: Das Geräusch kam nicht aus den Eingeweiden, sondern aus der Vagina, und es erklärt mir, was ich vorher nicht verstand. Ohne dieses Geräusch hätte ich nicht gewußt, was Ihnen die Erleichterung verschaffte. Als ich mit meinem Finger einging, war die Öffnung der Vagina so ausgedehnt, daß die Luft hineingelangte und die Vagina zu ihrem vollsten Umfange ausdehnte. Durch den natürlichen Druck von 55 Pfund auf den Quadratzoll und durch die veränderte Lage wurde das retrovertierte Organ wieder in seine normale Stellung zurückgedrängt. Wenn dem so ist, daß ich die Patienten nur in diese Lage zu bringen brauche, um die Vagina durch den Luftdruck auszudehnen und so ein wundervolles Resultat zu erzielen, warum sollte ich nicht diese unheilbare Vesico-Vaginalfistel, die mir jetzt so unbegreiflich scheint, heilen können, wenn ich das Mädchen in dieselbe Lage bringe und die Verhältnisse der umgebenden Gewebe zueinander genau beobachte?"



Abb. 17. Simssche Seitenlage.

Linke Wange auf Kissen, linker Arm am Rücken, Beine stark gebogen, das rechte über das linke hinaufgezogen, so daß das rechte Knie über dem linken der Unterlage aufliegt.

Nach Max Runge[168]) kann man auf die ebenfalls von Sims angewandte Seitenlage verzichten. Sie gewährt den Vorteil, daß, nachdem die hintere Scheidewand durch eine Rinne von dem hinter der Frau stehenden Untersucher abgezogen ist und die Scheide durch die eintretende Luft gebildet wird, die Anwendung von Instrumenten sich gut ausführen läßt.

Die Frau liegt dabei auf ihrer linken Seite, Wange auf dem Kissen, linker Arm hinten am Rücken, so daß die linke Brustseite auf dem Lager aufruht. Die Beine sind in den Knien gebogen und stark an den Leib angezogen, und zwar das rechte etwas mehr als das linke, so daß das rechte Knie über dem linken der Unterlage aufliegt. Das Abdomen mit seinem Inhalt fällt jetzt nach links oben, auch die Beckeneingeweide folgen, so daß die Beckenhöhle entleert wird. (Vgl. Abb. 17.*)

Trendelenburgs Beckenhochlagerung.

Weit häufiger als der Knieellenbogenlage bedienen sich sowohl Chirurgen als Gynäkologen der von Trendelenburg angegebenen

*) Entlehnt ebenso wie Abb. 16 aus: Hans Meyer-Rüegg, Compendium der Frauenkrankheiten. Leipzig 1911. S. 15.

Beckenhochlagerung. Bei ihr „kommt es besonders darauf an, daß sie nicht länger und nicht steiler angewandt wird, als nötig ist, und daß sie nicht länger als 10 Minuten ohne eine Zwischenpause von einigen Minuten fortgesetzt wird. Wenigstens muß diese Regel für ältere und für herzschwache Menschen gelten, bei Kindern und jungen Leuten mit gesunden Herzen kann man die Zeiten zwischen den Pausen länger ausdehnen. Bei sehr korpulenten Menschen wende man die Beckenhochlagerung überhaupt nicht an, sie bringt den Kranken in Gefahr und schafft doch nicht genügend Platz in dem überfüllten Bauch"[169]).

Damit hat Trendelenburg mit knappen Worten die Grenzen für die Indikation der Anwendung dieser Lagerung festgelegt[170]). Werfen wir nach Trendelenburgs Nachforschungen einen Blick auf die Geschichte dieser therapeutischen Lagerung, so sehen wir, daß sie schon von den alten Chirurgen bei der Taxis eingeklemmter Brüche angewandt wurde, wodurch die eingeklemmte Darmschlinge durch die Schwere des Mesenteriums aus der Bauchpforte herausgezogen werden sollte; und durch kräftiges Schütteln des Körpers suchte man das Herausgleiten zu beförden.

So empfahl Fabricius ab Aquapendente (1537—1619), den Kranken an Händen und Füßen aufzuhängen, den Kopf hintenüber und das Becken höher als den Thorax, und den Schwebenden tüchtig zu schütteln. Corvillard ließ den Kranken an den Beinen aufhängen*). Nach Sharp sollte ein Gehilfe den Kranken auf den Rücken nehmen, die Unterschenkel über die Schultern ziehen, so daß die Kniekehlen des Kranken gerade auf den Schultern des Trägers ruhten. Ähnlich verfuhr Ribes[171]). Dann wurde von Wilhelm Alexander Freund (1878), zwar nur in sehr unvollsändiger Weise, die Beckenhochlagerung bei der Extripation des carcinomatösen Uterus empfohlen.

Die richtige Lagerung des Kranken bildet die Grundlage einer exakten Rectoromanoskopie.

Ebenso wie die Knieellenbogenlage für die Heilung der Blasenscheidenfistel von Marion Sims erst wieder entdeckt werden mußte, so dieselbe Lage zwecks besserer Inspektion des Rectums.

Jul. Schreiber[172]), dem wir, wie Ewald[173]) sich richtig ausdrückt, den feineren Ausbau der Rectoromanoskopie verdanken, hat betont, daß die mannigfachen Variierungen der empfohlenen und angebotenen Rectumspecula von Hippocrates bis auf unsere Zeiten die Rectoskopie nicht im mindesten zu fördern vermocht haben.

Erst dem amerikanischen Anatomen W. J. Otis[174]) war es vorbehalten, zu Ende der achtziger Jahre des abgelaufenen Jahrhunderts

*) Bekannt ist, daß der vergiftete Kaiser Sigmund von seinem Arzt bei den Füßen aufgehängt wurde, so daß die Brust auf einem Kissen ruhte. Damit das Gift aus dem Munde abfließe, mußte der Kaiser 24 Stunden in diesem peinlichen Zustand bleiben, der ihm indes nicht das Leben kostete. (Vgl. Kemmerich, Die Lebensdauer und die Todesursachen usw. Leipzig und Wien 1909. S. 38 u. 34.)

mit einem Schlage einen Wandel zu schaffen, indem er nicht sowohl auf das Speculum als auf die geeignete Lagerung des zu Untersuchenden hinwies. Daher stellt Schreiber an den Anfang seines trefflichen Buches den Satz: „Die Grundlage einer exakten Rectoromanoskopie bildet die richtige Lagerung des Kranken", und fährt dann fort: „Von dieser hängt der Erfolg der Untersuchung ganz und gar ab. Man darf daher in der Darstellung derselben weder stillschweigend an ihr vorübergehen, noch genügt es, auf eine speziellere Lage als die relativ bessere, ‚bequemere' oder ‚vorzuziehende' kurz hinzuweisen."

Für Schreiber kommt als solche richtige Lage nur eine einzige in Betracht, die Kniebrust- oder Knieschulterlage, weil nur in ihr eine vollkommen pneumatische Erweiterung von Rectum und S-Romanum erreichbar ist.

Schreiber macht die Bemerkung, daß ihm der Gynäkologe Kelly die Bedeutung der Kniebrust- oder Knieschulterlage für die Rectalinspektion früher als Otis erkannt und verwertet zu haben scheine; doch existiert von Kelly erst aus dem Jahr 1894 eine kurze Mitteilung in dem John Hopkins' Hospital Bulletin, und die Hauptpublikation erfolgte erst 1895 (Annals of Surgery 21. 1895).

Es ist wohl zu weit gegangen, wenn Schreiber sagt, daß diese Lagerung seines Erachtens der schwächste Punkt im Fundament der zu begründenden Methode sei, weil sie für Frauen „etwas apart Schämiges, Peinliches an sich" habe; doch muß er gestehen, bisher weiterem Widerstreben nicht begegnet zu sein.

Immerhin „lag die Pflicht ob", zu prüfen, ob nicht, wie von manchen Autoren behauptet wurde, noch in anderen Lagen, bei denen die Baucheingeweide diaphragmatisch verschoben werden, die Rectoskopie ausführbar wäre. So wird von einer Reihe von Forschern, auf Otis verweisend, die Steinschnittlage, besonders für den unteren Teil des Rectums verwendet.

Im ganzen zeigt sich aber in praxi und in der Literatur, daß alle Untersucher mehr oder weniger an der Knieellenbogenlage festhalten. Um die hierbei in Betracht kommende Differenz zwischen Rectum und Brusthöhe zu vergrößern, läßt Schreiber die Kranken mit den Knieen bis an den Rand eines Roßhaarkeilkissens rücken. Vor kurzem hat der Amerikaner Hanes sogar eine „übertriebene Knieellenbogenlage" beschrieben, wobei der Rumpf senkrecht herabhängt und sich der Oberkörper auf zwei Stühle stützt, zwischen denen der Kopf frei herabhängt.

Bei der von manchen bevorzugten Steinschnittlage fehlte es an der pneumatischen Dilatation. Obwohl nun bei Anwendung der gleichzeitigen Lufteinblasung eigentlich der Hauptgrund für die Durchführung der Knieellenbogenlage wegfiel, hielten nach Foges[175]) ihre Vertreter, besonders Laws und Strauß, an ihr fest. Strauß hatte anfangs versucht, sein Instrument, wie Tuttle, in Simsscher Seitenlage einzuführen, ist aber, wie er angibt, damit nicht ausgekommen.

Auch Ewald[176]) scheint hauptsächlich in Knieellenbogenlage zu untersuchen.

Sehr wichtig ist die von Ewald gemachte Beobachtung, daß es gelegentlich vorkommen kann, daß man bei einem solchen ersten Versuch überhaupt nicht weiter als 10—12 cm in den Darm hinaufkommt; wenig später aber, wenn der Patient aufgestanden ist und sich etwas bewegt hat, kann man ohne Schwierigkeit die Röhre bis 25 cm und mehr einführen. Das liegt daran, betont Ewald, daß sich die Darmschlingen mittlerweile verschoben und günstiger gelagert haben.

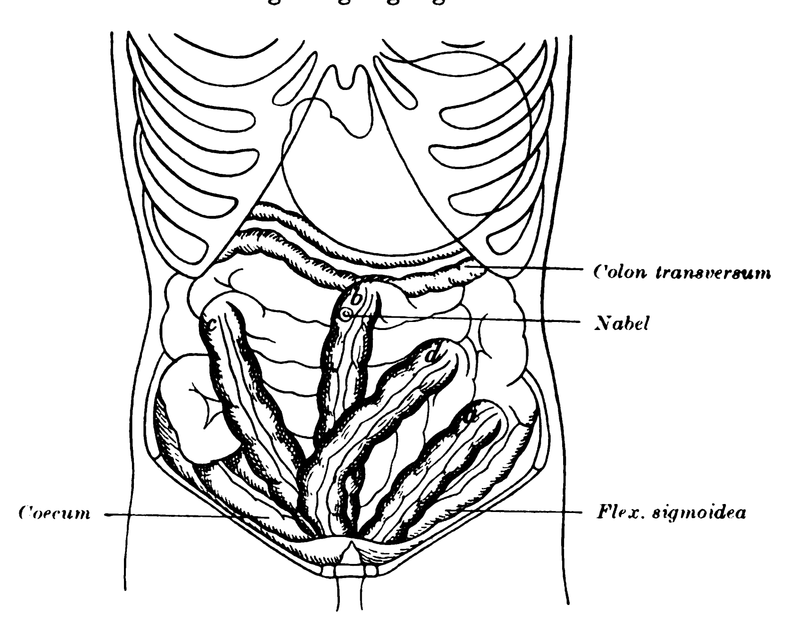


Abb. 18. Schematische Darstellung des normalerweise variablen Verlaufes der rectalen S-Romanumschlinge (*a, b, c, d*) nach recto-romanoskopisch-palpatorischen Untersuchungsmethoden.
(Nach Schreibers Abb. 19.)

Bestehen dagegen Adhäsionen und organische Knickungen, Tumoren usw., so kann das Sigmoskop überhaupt nicht höher hinaufgebracht werden. Und wir haben damit wichtige diagnostische Anhaltspunkte gewonnen.

Auch nach Gustav Singer empfiehlt es sich, wenn man die Kranken in der Knieellenbogenlage untersucht, sie dann, während der palpierende Finger noch im Rectum gelassen wird, aus der Knieellenbogenlage in die Kniehocke sich aufrichten zu lassen, weil man dann z. B. einen hochsitzenden Tumor, der sich der Schwere entsprechend nunmehr senkt, jetzt mit dem Finger erreichen kann.

Nach den bisherigen Untersuchungen von Schreiber[172]) fand er „in den wenigen Fällen, in denen er an Leichen den in Kniebrustlage rectoskopisch-palpatorisch statuierten Verlauf mit dem in der Rückenlage“ nach Eröffnung der Bauchhöhle vergleichen konnte, zwischen

beiden keinen Unterschied in bezug auf die Lage des rectalen S-Romanum-Schenkels (vgl. Abb. 18). Da Schreiber die von F. Merkel, Curschmann u. a. studierten Lagerungen des S-Romanum unter normalen Verhältnissen so oft rectoskopisch-palpatorisch fand, so betont er, daß man mit ihnen geradezu in jedem Falle zu rechnen haben dürfte, falls sich nicht etwa herausstellen sollte, daß sie durch die zur Rectoskopie erforderliche Körperstellung bedingt sind.

Wie Curschmann gezeigt hat, haben die Lage-, Form- und Größenveränderung des Kolons überhaupt praktische Bedeutung, besonders wegen ihrer Beziehung zur chronischen Obstipation. H. Wichern[177]) hat diese Verhältnisse mit dem Röntgenverfahren unter Zuhilfenahme der Wismutmahlzeit und des Wismuteinlaufs studiert und konnte u. a. zeigen, daß chronische Obstipation und Lageveränderungen des Dickdarms häufig zusammentreffen. Jolles hat geradezu die Forderung aufgestellt, daß man sich vor Verordnung einer Bauchmassage in allen Fällen von Obstipation zunächst durch die Röntgenphotographie von der wirklichen Lage des Dickdarms überzeugt, damit die massierende Hand dem Verlauf des Kolons folgen könne. Infolgedessen schlägt Wichern vor, die therapeutisch vielleicht nicht unwichtige Frage in Angriff zu nehmen, ob es z. B. durch Beckenhochlagerung und bei gleichzeitiger Leibmassage oder Anfüllung des Dickdarms gelingt, diesen in eine andere Lage zu bringen und ihn dort zu fixieren. Die Entscheidung darüber wird vielleicht jetzt auf röntgenologischem Wege gefällt werden können.

Die röntgenologische Diagnostik des Magendarmkanals in Bauchlage.

Es muß hier erwähnt werden, daß die röntgenologische Diagnostik des Magendarmkanals hauptsächlich in Bauchlage, und zwar in dorsoventraler Richtung gemacht wird. Die Kranken werden dazu flach mit Brust und Bauch anliegend auf die Platte gelegt, und die Arme hingen zu beiden Seiten des Tisches lang herunter. Nach Goldammers[178]) und Untersuchungen anderer hat die Vergleichung der von stehenden und der von (auf dem Bauche) liegenden Patienten gewonnenen Bilder nur so unwesentliche Differenzen ergeben, daß man im allgemeinen für rein klinische Zwecke die Plattenaufnahmen im Liegen bevorzugt.

Indessen wird man mit diesen Unterschieden doch immerhin rechnen müssen, wie es in letzter Zeit E. Stierlin[179]) zu tun scheint: Als er notierte, daß das Colon transversum girlandenförmig ins Becken herabhänge, auch bei normaler Verdauung, bemerkt er, daß diese Lageeigentümlichkeit beim Stehen noch ausgesprochener sei, da die Aufnahme in Bauchlage der Versuchsperson gemacht sei.

Über die Lagerungen der Kranken bei Klystieren.

Bekanntlich wird auch zwecks Untersuchungen der unteren Darmabschnitte Wismut per anum appliziert, um die Lage derselben sichtbar zu machen.

Es entsteht dabei dieselbe Frage wie beim Geben der Klystiere, in welcher Weise dies am bequemsten und zugleich am erfolgreichsten für den Kranken geschieht. Die Meinungen sind darüber wie ehedem so noch heute verschieden.

Wie die Klystiere um das Jahr 1550 gegeben wurden, stellt ein im Dresdner Kupferstichkabinett befindlicher Holzschnitt dar[180]). In stark nach vorn gebeugter Körperhaltung, ausgiebig entblößt, die linke Seite des Kopfes auf eine niedrige Tischplatte auflehnend und mit der rechten Hand sich auf einen kleinen Schemel stützend, während er mit der linken Hand die entsprechende Hinterbacke zur Seite zieht, steht der Klystierende da, harrend der Dinge, die da kommen sollen. In einem Leipziger Programm von Joh. Bohn ad dissertat. Rivini de situ aegrorum commodo aus dem Jahre 1700 wird auch die Frage erörtert, ob Klystiere besser bei dem Kranken bleiben und wirkungsvoller sind, sei es, daß er auf dem Rücken oder in der rechten oder linken Seitenlage sich befindet. Während einige Autoren offenbar keinen großen Wert auf die Lagerung des Kranken bei dieser Prozedur legen, weil z. B. nach W. Ebsteins[181]) Erfahrungen, das Öl, auch wenn es in der Rückenlage, bei nicht erhöhtem Kreuz oder in einer der beiden Seitenlagen in den Darm einfließt, doch von dem Schließmuskel des Mastdarms zurückgehalten wird; so äußert sich A. Diehl[182]) in der Frage: „Rückenlage ist widersinnig, Knieellenbogenlage klemmt den Leib und ermüdet". Diehl läßt dagegen Kissen oder Keilstücke auf den Bettrand legen, die Kopfkissen wegnehmen, so daß, wenn das Hinterteil auf dem erhöhten Bettrand ruht, man in Seitenlage, mit dem Kopf am tiefsten, abschüssig liege; die Beine werden in Hüfte und Knie leicht gebeugt. Diehl betont, daß in dieser Lage der Einlauf ganz schmerzlos geschieht und genügend hoch hinaufgeht. Kongestionen wie bei der Knieellenbogenlage sah er nie; einige Male stieg der Einlauf so hoch hinauf, daß er vom oberen Darmteil aus resorbiert wurde. Indes wird man auch hier von Fall zu Fall entscheiden müssen. Nach Gumprecht[183]) gibt man die Ölklystiere bei chronischer Coprostase fast leichter in Knieellenbogenlage, falls sie genügend lange vertragen wird, als in Rückenlage.

Über die Stellung während der Defäkation.

Wie die Eingabe des Klystiers gewisse Lagen des Patienten notwendig machen kann, so auch der Akt der Defäkation. Ob sich die kauernde Stellung zu diesem Zwecke empfiehlt, wie Reboul[184]) angibt, lasse ich dahingestellt. Die Aborte sollen nach ihm nur Löcher im Boden und entsprechende Handgriffe sein. Der Sitz soll etwa 50 cm hoch sein, während für die Füße Schemel von 25 cm Höhe da sein sollen. Bei starker Obstipation soll sich der Patient mit auf dem Bauche gekreuzten Händen stark nach hinten legen, so, als wolle er mit dem Kopfe die Wand hinten berühren.

Interessant sind auch die Beobachtungen von R. Budberg[185]) über

die Erziehung der Kinder zur regelmäßigen Darmfunktion bei den Chinesen: „Morgens mit dem Aufstehen wird bereits das Neugeborene zur Stuhlentleerung aufgefordert. Zu diesem Zwecke bringt die Mutter das Kind in eine sitzende Stellung, indem sie mit beiden Händen die Oberschenkel des Kindes von unten her erfaßt, gegen den Leib des Kindes preßt, wobei als Gegenstütze von seiten des kindlichen Rückens, je nach der Größe des Kindes, die Daumen der Mutter, ihre Knie oder ihre Brust dienen.“ Diese Lage veranlaßt unwillkürlich das Kind zur Anspannung der Bauchpresse, und in ihr wird nicht nur der Darm, sondern auch die Blase entleert; daher gehört es in China und Japan zu einer Seltenheit, daß erst 2 Monate alte Kinder ihre Windeln noch naß machen.

Eine eigenartige Lage zwecks Ruhestellung bei der Parkinsonschen Krankheit.

Nach Erb[1a]) gehört die Paralysis agitans zu den Leiden, bei denen man fast immer eine „Augenblicksdiagnose“ stellen kann. Bereits der ernste starre Gesichtsausdruck, die eigentümliche gebückte, steife, leicht in die Knie gesunkene Haltung, der Gang usw. sichert die Diagnose, ohne daß man auch nur eine Frage an die Kranken richtet. Wie Erb[187]) später (1906, S. 38) betont hat, bedingt die Schwäche der Rumpfmuskulatur bei diesen Kranken die gebückte Haltung, die „Schwierigkeit, rasch vom Stuhl aufzustehen, sich rasch zu wenden, sich im Bett umzudrehen, rasch die Gleichgewichtslage des Körpers und seinen Schwerpunkt zu ändern“. Außerdem besteht bei solchen Kranken eine



Abb. 19. Eigenartige Lage zwecks Ruhestellung bei der Parkinsonschen Krankheit.
(Eigene Beobachtung.)

auffallende allgemeine Gliederunruhe, d. h. das Bedürfnis, öfter die Lage zu wechseln.

So sah ich vor kurzem einen derartigen an Paralysis agitans leidenden 50 jährigen Landwirt in der Weise sitzen, wie es Abb. 19 zeigt, Auf Befragen gab mir der sehr intelligente Kranke von selbst an, daß er diese Ruhelage besonders deshalb als die bequemste empfinde, weil durch das Niederbeugen des Kopfes auf die Knie sowohl die Erschütterungen des Körpers, als auch das Müdigkeitsgefühl in den Armen, sowie die ziehenden Schmerzen besonders im Rücken gemindert würden. Diese eigenartige Sitzstellung ruft bei ihm geradezu „das Gefühl von innerer Wohligkeit" hervor; er nimmt sie daher mit Unterbrechungen am Tage öfters, etwa $^1/_4$ bis $^1/_2$, ja bis zu einer Stunde ein.

Wenn auch diese eigenartige Lage des Kranken nach den bisher gemachten Beobachtungen für die Parkinsonsche Krankheit nicht geradeso pathognomonisch zu sein scheint, wie die obengenannten anderen Symptome, so bedarf sie doch vielleicht einer Beachtung nicht nur in diagnostischer, sondern auch in therapeutischer Beziehung.

Therapeutische Lagerung bei gastrischen Krisen.

Bei einer 38 jährigen Frau, die die ausgesprochenen Erscheinungen eines Tabes dorsalis darbot und seit ca. 2 Jahren an gastrischen Krisen, besonders stark in den letzten Wochen auftretend, litt, konnte ich folgende therapeutische Lagerung zwecks Bekämpfung der starken Schmerzen beobachten. Während der Anfälle legte sich Patientin quer über ihr Bett, das an der Wand stand, streckte dabei beide Beine an der Wand senkrecht in die Höhe und ließ den Kopf, nach hinten übergebeugt, nach unten hängen. Einmal soll die Blutüberfüllung des Kopfes, dann der durch die Lagerung ausgeübte Druck auf die Wirbelsäule — den die Kranke auch des öfteren durch Druck mit den Armen verstärkte — einen geradezu wohltuenden Einfluß auf die Verminderung der Schmerzen ausüben, so daß sie manchmal ohne Morphium auskommt. In derartiger Stellung verbrachte Patientin oft die ganze Nacht bis zum Morgen.

XI. Alkaptonurie.

Von

Ludwig Pincussohn-Berlin.

Literatur.

1. Abderhalden, E., Studien über den Eiweißstoffwechsel. Zeitschr. f. physiol. Chem. **59.** 1909. 177.
2. — und B. Bloch, Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel, ausgeführt an einem Alkaptonuriker. Ebenda. **58.** 1907. 464.
3. — — und P. Rona, Abbau einiger Dipeptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Fall von Alkaptonurie. Ebenda. **52.** 1907. 435.
4. — und W. Falta, Zusammensetzung des Bluteiweißstoffes in einem Fall von Alkaptonurie. Ebenda. **39.** 1903. 143.
5. — und M. Guggenheim, Über die Wirkung der Tyrosinase aus Russula delica. Ebenda. **54.** 1908. 331. **57.** 1908. 329.
6. — und R. Massini, Über das Verhalten von Monopalmityl-l-Tyrosin, Distearyl-l-Tyrosin und von p-Aminotyrosin im Organismus des Alkaptonurikers. Ebenda. **66.** 1910. 140.
7. — und L. Pincussohn, Über den Gehalt des Kaninchen- und Hundeplasmas an peptolytischen Fermenten unter verschiedenen Bedingungen. Ebenda. **61.** 1909. 200.
8. — — Serologische Studien mit Hilfe der optischen Methode. IV. Ebenda. **64.** 1910. 100.
9. — London und Reemlin, Weitere Studien über die normale Verdauung der Eiweißkörper im Magendarmkanal des Hundes. Ebenda. **58.** 1909. 432.
10. Adler, O., Über Alkaptonurie. Biochem. Zeitschr. **21.** 1909. 5.
11. Albrecht, H., Über Ochronose. Zeitschr. f. Heilk. **23.** 1902. 366. 379.
12. Allard, E., und O. Groß, Alkaptonurie und Ochronose. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **19.** 1908. 24.
13. Alsberg, C. L., On the occurence of oxydising ferments in a melanotic tumor of the liver. Journ. of Med. resarch. **16.** 117.
14. Baer und L. Blum, Über den Abbau von Fettsäuren bei Diabetes mellitus II. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **56.** 1907. 92.
15. Bandel, 2 Fälle von Alkaptonurie. Münchner med. Wochenschr. 1906. 109.
16. Bamberger, E., Beiträge zur Kenntnis der Umlagerungen auf dem Gebiet der Arylhydroxylamine und der Chinole. Ber. d. chem. Ges. **40.** 1907. 1893.
17. Baumann, Pflügers Arch. **112.** 1876. 63.
18. — E., Über Bestimmung der Homogentisinsäure im Alkaptonharn. Zeitschr. f. physiol. Chem. **16.** 1892. 268.
19. — und S. Fränkel, Über die Synthese der Homogentisinsäure. Ebenda. **20.** 1895. 219.
20. — und Herter, Ebenda. **1.** 263.
21. Bertel, R., Über Tyrosinabbau in Keimpflanzen. Ber. d. deutsch. botan. Ges. **20.** 1902. 454.
22. Bertrand, G., Sur la laccase et sur le pouvoir oxydant de cette diastase. Compt. rend. Ac. Sc. **120.** 1895. 266.

23. Biedermann, Die Verdauung der Larven von Tenebrio molitor. Pflügers Arch. **72.** 1898. 105.
24. Blendermann, Beiträge zur Kenntnis der Bildung und Zersetzung des Tyrosins im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. **6.** 1882. 234.
25. Blum, L., Über den Einfluß des o-Tyrosins auf die Homogentisinsäureausscheidung des Alkaptonurikers. Hofmeisters Beitr. **11.** 1908. 143.
26. — Über das Verhalten des p-Aminophenylalanins beim Alkaptonuriker. Zeitschr. f. physiol. Chem. **67.** 1910. 192.
27. — Über den Abbau aromatischer Substanzen im menschlichen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **59.** 1908. 269.
28. — Untersuchungen über Alkaptonurie. Mitteil. d. 24. Kongr. f. inn. Med. 1907. 240.
29. Boedeker, Über das Alkapton, ein neuer Beitrag zur Frage: Welche Stoffe des Harns können Kupferreduktion bewirken? Zeitschr. f. ration. Med. (3.) **7.** 1859. 130. Liebigs Ann. **117.** 1861. 98.
30. Boström, Virchow-Festschr. **2.** 177. Zit. nach Heile, Virchows Arch. **160.** **149.**
31. Bourquelot, Emploi des enzymes etc. Journ. de pharm. et de chim. (6.) **24** u. **25.** 1907.
32. Bowman, Medical Chemistry edited by Bloxam. **4.** Aufl. 1862. Nach Garrod, Med. chir. Transact. **82.** 367.
33. Brune, B., A reducing substance in urine resembling glucose. Boston Med. Journ. **115.** 1886. 621. **116.** 83.
34. Clemens, Diskussion. 24. Kongr. f. inn. Med. 1907. 249.
35. Czapek, Antifermente im Pflanzenorganismus. Ber. d. deutsch. botan. Ges. **20.** 1902. 464. **21.** 1903. 229.
36. — und Bertel, Oxydative Stoffwechselvorgänge bei pflanzlichen Reizreaktionen. Pringsheims Jahresber. **43.** 1906. 361.
37. Dakin, H. D., The fate of inactive tyrosine in the animal body etc. Journ. biol. chem. **8.** 25.
37a. — The chemical nature of alcaptonuria. Journ. biol. chem. **9.** 1911. 151.
38. Denigès, G., Über einen bemerkenswerten Fall von Alkaptonurie und über ein rasches Verfahren zur Bestimmung von Alkaptonurie. Journ. de pharm. et de chim. (6.) **5.** 1897. 50.
39. Ebstein, W., und J. Müller, Brenzkatechin in dem Urin eines Kindes. Virchows Arch. **62.** 1875. 554.
40. Embden, H., Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chem. **17.** 1893. 182.
41. — Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Ebenda. **18.** 1893. 304.
42. — H. Salomon und Fr. Schmidt, Über Acetonbildung in der Leber. Hofmeisters Beitr. **8.** 1906. 129.
43. Falta, Die Alkaptonurie. Biochem. Zeitschr. **3.** 1904. 173.
44. — W., Der Eiweißstoffwechsel bei der Alkaptonurie. 2. Arch. f. klin. Med. **81.** 1904. 231.
45. — Eiweißstoffwechsel bei der Alkaptonurie. Habilitationsschrift. Naumburg 1904.
46. — und L. Langstein, Die Entstehung der Homogentisinsäure aus Phenylalanin. Zeitschr. f. physiol. Chem. **37.** 1903. 513.
47. Fischer, E., und E. Abderhalden, Über die Verdauung einiger Eiweißkörper durch Pankreasfermente. Ebenda. **39.** 1903. 81.
48. — — Hydrolyse des Oxyhämoglobins durch Salzsäure. Ebenda. **36.** 1902. 268.
49. — P. A. Levene und R. H. Aders, Über die Hydrolyse des Leims. Ebenda. **35.** 1902. 70.
50. Fitting, H., Die Leitung topischer Reize in parallelotropen Pflanzenteilen. Pringsheims Jahresber. f. wiss. Botanik. **44.** 177—253.
51. Flatow, L., Über den Abbau von Aminosäuren im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chem. **64.** 1910. 367.

52. **Fleischer**, R., Über die Einwirkung der Salicylsäure auf den Harn und Vorkommen von Brenzkatechin im Harn. Berliner klin. Wochenschr. 1875. 529.
53. **Fromherz**, K., Über Alkaptonurie. Diss. Freiburg 1908.
54. **Friedmann**, E., Zur Theorie der Homogentisinsäurebildung. Hofmeisters Beitr. **11.** 1908. 304.
55. **Fürbringer**, Berliner klin. Wochenschr. 1875. 313. 330.
56. v. **Fürth**, Melanurie. Oppenheimers Handb. d. Biochem. **1.** 743.
57. — Otto, und E. **Jerusalem**, Zur Kenntnis des melanotischen Pigments und der fermentativen Malaninbildung. Hofmeisters Beitr. **10.** 1907. 131.
58. — und **Schneider**, Über tierische Tyrosinasen. Ebenda. **1.** 1901. 229.
59. **Futcher**, New York Med. Journ. **17.** 1898. 69.
60. **Garrod**. A. E., A contribution to the study of alcaptonuria. Med. and Chir. Transact. **82.** 1899. 367.
61. — About alcaptonuria. Lancet 1901. II. 1484.
62. — The incidence of alcaptonuria. Ebenda. 1902. II. 1616.
63. — and T. S. **Hele**, The uniformity of the homogentisic acid excretion in Alcaptonuria. Journ. of physiol. **33.** 1906. 198.
64. — and W. H. **Hurtley**, On the supposed occurence of uroleucic acid in the urine in some cases of alcaptonuria. Ebenda. **36.** 1907. 136.
65. **Garnier**, L., et G. **Voirin**, De l'alcaptonurie. Caractères distinctives de la matière alcaptonurique et de la glucose dans les urines. Arch. de physiol. (5.) **4.** 1892. 224.
66. **Gessard**, C., Études sur la tyrosinase. Ann. Pasteur **15.** 1908. 593.
67. — Variété mélanogène du Bacille pyocyanique. Ebenda. **15.** 1901. 817.
68. — Tyrosinase animale. Compt. rend. Soc. biol. de Paris. **54.** 1902. 1304.
69. **Geyger**, A., Glykosurinsäure im Harn eines Diabetikers. Pharm.-Ztg. **37.** 1892. 488.
70. **Gonnermann**, M., Homogetisinsäure, die Farbe bedingende Substanz dunkler Rübensäfte. Pflügers Arch. **82.** 1900. 289.
71. — Zur Dunkelfärbung der Rübensäfte. Zeitschr. d. Ver. d. deutsch. Zuckerindustrie 1907. 1058. 1908.
72. **Grafe**, V., Über die Dunkelfärbung von Rübensäften. Öster.-ungar. Zeitschr. f. Zuckerindustrie u. Landwirtschaft. **37.** 1908. 55.
73. **Groß**, O., und E. **Allard**, Untersuchungen über Alkaptonurie. Zeitschr. f. klin. Med. **64.** 1907. 359.
74. **Grutterink**, A., Über Alkaptonurie. Pharm. Weekblad. **45.** 1908. 1172.
75. — und A. A. **Hijmans van den Bergh**, Über Alkaptonurie. Ned. Tijdschr. v. Geneesk. **2.** 1907. 1117. Nach Maly, Jahrb. 1907. 863.
76. **Hansemann**, D., Über Ochronose. Berliner klin. Wochenschr. 1892. 660.
77. **Hecker**, A., und F. **Wolf**, Festschrift zur Feier des 500jähr. Bestehens des Krankenhauses zu Dresden-Friedrichstadt. Nach Heile, Virchows Arch. **160.** 168.
78. **Heile**, Über die Ochronose und die durch Formol verursachte pseudo-ochronotische Färbung der Knorpel. Ebenda. **160.** 1900. 148.
79. **Hirsch**, C., Ein Fall von Alkaptonurie. Berliner klin. Wochenschr. **34.** 1897. 866.
80. **Huppert**, Über die Alkaptonsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. **23.** 1897. 412.
81. — Über die Homogentisinsäure. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **64.** 1899. 129.
82. **Inger**, A., Über Ochronose bei Tieren. Zieglers Beitr. **51.** 1911. 199.
83. **Kirk**, R., On a new acid found in human urine which darkens with alcalies. Journ. of Anat. and Physiol. **23.** 1889. 69; Brit. Med. Journ. 1886. 1017; 1888. 232; 1889. 1149.
84. **Klingenberg**, Studien über die Oxydation aromatischer Substanzen im tierischen Organismus. Diss. Rostock 1891.
85. **Knoop**, F., Der Abbau aromatischer Fettsäuren im Tierkörper. Hofmeisters Beitr. **6.** 1905. 150.

86. Kotake, Y., Über das Verhalten von p-Oxyphenylmilchsäure und p-Oxyphenylbrenztraubensäure im Tierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chem. **69.** 1911. 409.
87. Kraske, P., und E. Baumann, Zur Kenntnis der Alkaptonurie. Münchner med. Wochenschr. 1891. 1.
88. Kraus, F., Phlorizindiabetes und chemische Eigenart. Deutsche med. Wochenschr. 1903. 237.
89. Kumagai, F., und R. Wolffenstein, Über die Einwirkung von Kaliumpersulfat auf p-Kresol. Ber. d. chem. Ges. **41.** 1908. 297.
90. Langstein, L., Zum Chemismus der Ochronose. Berliner klin. Wochenschr. 1906. 596.
91. — und E. Meyer, Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Arch. f. klin. Med. **78.** 1903. 161.
92. Likhatscheff, A., Über das physiologische Verhalten der Gentisinsäure, Zeitschr. f. physiol. Chem. **21.** 1895. 422.
93. v. Longo, Über das Verhalten des Asparagins und der Bernsteinsäure im Organismus. Ebenda. **1.** 1877. 213
94. Maguire, R., The darkening in colour of certain urines on exposure to the air. Brit. Med. Journ. 1884. II. 808.
95. Marcet, A., Med. Chir. Transact. 1823. XII. 37. Nach Garrod, Ebenda. **82.** 367.
96. Marfori, Sulle transformazioni di alcuni acidi della seria ossalica nell' organismo. Ann. di Chim. et Farm. 1896. 193.
97. — Arch. ital. de biol. **27.** 139.
98. Marshall, Crystalline acid in urine possessing more powerful reducing properties than glucose. Amer. Journ. Pharm. **59.** 1887. 131.
99. Meyer, E., Über Alkaptonurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **70.** 1901. 443.
100. Michaud, L., Beitrag zur Kenntnis des physiologischen Eiweißminimums. Zeitschr. f. physiol. Chem. **59.** 1909. 405.
101. Mittelbach, F., Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. **71.** 1901. 50.
102. v. Moraczewski, W., Ein Fall von Alkaptonurie. Zentralbl. f. inn. Med. **17.** 1896. 177.
103. Mörner, C. Th., Zur Chemie des Alkaptonharns. Zeitschr. f. physiol. Chem. **69.** 1911. 329.
104. Mosse, M., und C. Neuberg, Über den physiologischen Abbau von Jodalbumin. Ebenda. **87.** 1903. 427.
105. Neubauer, O., Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Arch. f. klin. Med. **95.** 1909. 211.
106. Neubauer, O., und W. Falta, Über das Schicksal einiger aromatischer Säuren bei der Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chem. **42.** 1904. 81.
107. — und L. Flatow, Synthesen von Alkaptonsäuren. Ebenda. **52.** 1907. 375.
108. Neuberg, C., Zur Frage der Pigmentbildung. Zeitschr. f. Krebsforsch. **8.** 1910. 195.
109. — Komitee für Krebsforschung. 31. Mai 1906. Virchows Arch. **192.** 1908. 514.
110. — Die Alkaptonurie. Oppenheimers Handb. d. Biochem. **4.** 2. Teil. 370.
111. — Enzymat. Umwandlung von Adrenalin. Biochem. Zeitschr. **8.** 1908. 383.
112. Noelting, E., Gesetzmäßigkeit bei der Substitution des Benzols. Ber. d. deutsch. chem. Ges. **9.** 1876. 1797.
113. Ogden, H. V., Ein Fall von Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chem. **20.** 1895. 280.
114. Osborne, W. A., Journ. of physiol. **29.** 1903. 13.
115. Osler, Ochronosis. Lancet 1904. 10.
116. Pick, L., Über die Ochronose. Berliner klin. Wochenschr. 1906. 478, 508, 556, 591.
117. Pope, F. M., A case of ochronosis. Lancet 1906. I. 24.
118. Poulsen, V., Über Ochronose bei Menschen und Tieren. Zieglers Beitr. **48.** 346.
119. — Über Ochronose bei Menschen und Tieren. Ebenda. **48.** 1910. 437.

120. Preusse. Zeitschr. f. physiol. Chem. **2.** 329.
121. Ravold, H., und W. H. Warren, A case of alcaptonuria. Journ. biol. chem. **7.** 1910. 465.
122. Rosenfeld, F., Über das Verhalten des Phenylglycins im tierischen Organismus. Hofmeisters Beitr. **4.** 1903. 379.
123. Salkowski und Leube, Die Lehre vom Harn. Berlin 1882. 146.
124. Samuely, F., Oppenheimers Handb. d. Biochem. **1.** 574.
125. — Über die aus Eiweiß hervorgehenden Melanine. Hofmeisters Beitr. **2.** 1902. 355.
126. Schenk. Observationes medicae. Frankfurt 1609. III. 558.
127. Schotten, Zeitschr. f. physiol. Chem. **8.** 67.
128. Schulze, E., Ist die bei Luftzutritt eintretende Dunkelfärbung des Rübensaftes durch einen Tyrosin- und Homogentisinsäuregehalt dieses Saftes bedingt? Ebenda. **50.** 1907. 508.
129. — und N. Castoro, Bildet sich Homogentisinsäure beim Abbau von Tyrosin in Keimpflanzen? Ebenda. **48.** 1906. 296.
130. Schumm, O., Beiträge zur Kenntnis der Alkaptonurie. Münchner med. Wochenschr. 1904. 1539.
131. Sieber, N., Einwirkung der Oxydationsenzyme auf Kohlehydrate. Zeitschr. f. physiol. Chem. **39.** 1903. 484.
132. Slose, A., Un nouveau cas d'alcaptonurie. Ann. publ. par la soc. roy. des sc. méd. et nat. de Bruxelles. **4.** 1895.
133. Smith, Dublin Med. Journ. **11.** 1882. 468.
134. Stange, P., Über einen Fall von Alkaptonurie. Virchows Arch. **146.** 1896. 86.
135. Stier, E., Ein neuer Fall von Alkaptonurie. Berliner klin. Wochenschr. 1898. 185.
136. Virchow, R., Ein Fall von allgemeiner Ochronose der Knorpel und knorpelähnlichen Teile. Virchows Arch. **37.** 1866. 212.
137. Wagner, A., Über Ochronose. Zeitschr. f. klin. Med. **65.** 1908. 119.
137a. Wakeman, A. J., and H. D. Dakin, The catabolism of phenylalanine, tyrosine and of their derivatives. Journ. biol. chem. **9.** 1911. 139.
138. Winternitz, Über Alkaptonurie. Münchner med. Wochenschr. 1899. S. 749.
139. Wolkow, M., und E. Baumann, Über das Wesen der Alkaptonurie. Zeitschr. f. physiol. Chem. **15.** 1891. 228.
140. Zdarek, E., Über den chemischen Befund bei Ochronose der Knorpel. Zeitschr. f. ration. Med. **28.** 1902. 379.
141. — Bemerkungen zu der Mitteilung von Langstein: Zur Kenntnis der Ochronose. Hofmeisters Beitr. **4.** 1903. 378.
142. Zeller, A., Über Melanurie. Arch. f. klin. Chir. **29.** 1883. 245.
143. Zimnicki, Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh. **1.** 1901. 348. Zit. nach Neuberg. 110.
144. Zimper, Über Alkaptonurie. Diss. Würzburg 1903.

Allgemeines und Klinisches.

Mit dem Namen Alkaptonurie bezeichnete Boedeker[29]) eine durch ein seltsames Verhalten des Harns charakterisierte Anomalie. Der Harn, der mit normaler Farbe entleert wurde, veränderte beim Zusatz von Alkali seine Farbe: es trat von der Oberfläche her eine tiefdunkle Verfärbung ein, die sich beim Schütteln dem ganzen Harn mitteilte. Die Eigenschaft des Harns, Alkali begierig zu verschlucken (κάπτειν), ergab die „recht barbarisch zusammengesetzte" Bezeichnung. Nach dieser ersten Veröffentlichung Boedekers hörte man eine Reihe von Jahren nichts von ähnlichen Befunden. Dann wurden jedoch mehr Fälle ähnlicher Art bekannt, und es scheint auch, daß einige Befunde[95, 126]), die lange Zeit vor der Mitteilung Boedekers erhoben

worden waren, in gleichem Sinne liegen. In einer Aufstellung der bis dahin bekannten Literatur zählt Garrod[60]) 31 Fälle von Alkaptonurie auf; die Statistik von Fromherz[53]) aus dem Jahre 1908 umfaßt 58 Fälle.

Klinisch bieten die Angaben ein sehr verschiedenes Bild. Die Alkaptonurie wurde bei Menschen jeden Alters beobachtet, bei Gesunden sowie bei Kranken. In der Mehrzahl der Fälle scheint es, daß diese Anomalie schon seit der Kindheit bestanden hat, wenn sie auch durch irgendwelche Zufälle erst verhältnismäßig spät entdeckt wurde. In anderen Fällen hat sich dieses seltsame Verhalten des Harnes erst in späterer Zeit gezeigt. Bei einem von Moraczewski[102]) untersuchten 43 jährigen kachektischen Manne mit Phthise und Peritonitis trat die Alkaptonurie erst prämortal auf; ähnliches gilt für den Fall von Fürbringer[55]). In einzelnen Fällen finden sich außerdem verschiedene Erkrankungen, mit denen man die Alkaptonurie in Verbindung brachte. Im Falle von Kraske und Baumann[87]) bestand daneben ein Carcinom der Prostata; in mehreren Fällen bestanden Leberkrankheiten, z. B. bei dem Patienten von Zimnicki[143]). In letzterem Falle trat die Alkaptonurie intermittierend auf. Auch in dem von Stange[134]) beschriebenen Falle enthielt der Harn nur an manchen Tagen Alkapton, während er zu anderer Zeit frei davon war. Ein von Mittelbach[101]) untersuchter Patient gab an, daß er das abweichende Verhalten seines Harnes seit einem Unfall bemerkt habe. Im Gegensatz zu allen genannten Fällen, bei denen die einmal aufgetretene Alkaptonurie nicht wieder völlig verschwand, steht eine Angabe von Hirsch[79]), nach der während eines akuten Magen-Darmkatarrhs eine drei Tage dauernde Alkaptonurie aufgetreten sei, während später sich nie wieder ein Anzeichen für ein anomales Verhalten des Harnes ergab. Irgendwelche Anhaltspunkte über eine Beziehung der Alkaptonurie zu anderweitigen Krankheitszuständen lassen sich aus diesen Angaben jedenfalls nicht herleiten.

Die Patienten werden von der Alkaptonurie im großen ganzen nicht belästigt; auch hierauf dürfte die oft erst sehr späte Entdeckung dieser Anomalie zurückzuführen sein. Zudem ist das Verhalten des Harnes auch nicht in allen Fällen gleich. Um die Bildung des Farbstoffes zu erzeugen, muß der Harn alkalisch sein und zu gleicher Zeit der Luft ausgesetzt werden. Schwach saurer oder neutraler Harn zeigt die Erscheinung des Dunklerwerdens beim Stehen an der Luft nach einiger Zeit meist ohne künstlichen Alkalizusatz, indem die nötige Alkalescenz durch die ammoniakalische Harngärung geschaffen wird. Dieses Verhalten hat es in einer großen Anzahl von Fällen ermöglicht, festzustellen, daß die Alkaptonurie schon in frühester Kindheit bestanden hat. Es war den Müttern auffällig, daß die Windeln der Kinder schwarzfleckig wurden, und daß es nicht möglich war, durch Waschen, wobei eine weitere Alkaliwirkung auftritt, die Flecke aus den Windeln zu entfernen*). Die einzigen Beschwerden, die bisweilen beobachtet wurden,

---

*) In anderen Fällen konnte die Anomalie den Patienten nicht auffallen, weil der unbehandelte saure Harn nur sehr langsam in ammoniakalische Gärung überging.

waren Dysurie, Schmerzen beim Harnlassen und Tenesmus, Symptome, die Embden[40]) sowie Stier[135]) durch Einnahme der für den Alkaptonharn charakteristischen Substanz, der Homogentisinsäure, an sich selbst beobachten konnten. Auffällige Veränderungen, die den Patienten jedoch nicht belästigen, sollen in einem späteren Abschnitt genauer besprochen werden: die Ochronose und die Verfärbung des Ohrenschmalzes.

Die Statistik der vorliegenden Fälle bietet manches Interessante. Zunächst überwiegt bei den bekannten Fällen erheblich das männliche Geschlecht: unter den 58 von Fromherz[53]) beschriebenen Alkaptonurikern finden sich nur 13 Frauen. Die Alkaptonurie ist eine familiäre Krankheit. Eine eigentliche Vererbung ist nur in einem Falle bekannt worden, dagegen findet sich die Anomalie relativ häufig bei einer Reihe von Geschwistern. Nach einer Zusammenstellung von Garrod[60]) waren von 14 Geschwistern 4 Alkaptonuriker (Pavy). Kirk[83]) fand unter 4 Geschwistern 3 Alkaptonuriker, Winternitz[138]) 3 unter 7, Baumann, ebenso Embden[40]), jedes von 2 Geschwistern alkaptonurisch; nach den Angaben von Garrod und Smith[133]) waren unter 5, bzw. 3 Geschwistern 2 Alkaptonuriker. Disponierend soll die Blutverwandtschaft der Eltern wirken. Nach Garrods Statistik waren von 36 Kindern blutverwandter Eltern (Vettern) 12 mit der Anomalie behaftet. In den übrigen Fällen liegen irgendwelche Belastungen durch Heredität nicht vor.

Das Verhalten des Harns.

Die Harnmenge bei der Alkaptonurie zeigt nichts Charakteristisches: sie schwankt in den gleichen Grenzen wie beim Gesunden. Ebensowenig bietet das spezifische Gewicht etwas Besonderes. Die Reaktion ist ebenfalls wechselnd: sie schwankt von neutral zu stark sauer. Letztere sind Fälle, bei denen, wie oben schon erwähnt, die Alkaptonurie unentdeckt bleibt, bis gelegentlich einer interkurrenten Erkrankung der Harn zur Untersuchung gelangt, und so sein abweichendes Verhalten aufgedeckt wird. Es ist jedoch von Hirsch[79]) beobachtet worden, daß trotz schwach saurer Reaktion der Harn eine ziemlich schwarze Färbung annahm und daß bei Zusatz von Alkali ein Nachdunkeln nicht mehr auftrat. Unter Umständen nimmt auch ein sauer bleibender Harn eine rötliche Färbung an (Ebstein und Müller[39]). Diese Erscheinung dürfte wohl in der später genauer zu besprechenden Bildung des Alkaptochroms von Mörner[103]) zu begründen sein. Die Angaben über Acidität des Harns beziehen sich auf die sog. titrierbare Acidität. Die wahre Acidität, die Konzentration der Wasserstoffionen, ist, soweit ich übersehen kann, bisher in keinem Falle untersucht worden. Es wäre wohl möglich, daß bei Berücksichtigung dieses Faktors sich ein etwas anderes Bild über die Beziehung der Acidität zur Farbstoffbildung ergeben würde.

Das Kardinalsymptom, die Verfärbung des alkalischen Harns, ist nun noch von einer Reihe weiterer Erscheinungen begleitet. Die Harne der Alkaptonuriker zeigen ein hohes Reduktionsvermögen, was die ersten

Untersucher veranlaßt hat, die Gegenwart eines reduzierenden Kohlenhydrats, besonders von Glucose, im Harn anzunehmen. Fehlingsche Lösung wird beim Erwärmen, eine Silberlösung bereits in der Kälte reduziert. Nach Denigès[38]) ist die Reduktionskraft von Alkaptonharn 9 bis 10 mal so groß wie die eines Glucoseharns mit dem gleichen Prozentsatz an Zucker. Die Wismutprobe fällt beim Alkaptonharn negativ aus; die Ebene des polarisierten Lichtes wird durch Alkaptonharn nicht verändert. Die Summe dieser Reaktionen charakterisiert den Harn des Alkaptonurikers, während einzelne Reaktionen auch durch andere Substanzen gegeben werden können, die Reduktion vor allem durch Kohlenhydrate, die Verfärbung durch Benzolderivate, die auf irgendeinem Wege in den Harn gelangt sind. Im Gegensatz zum Harn ist der Kot bisher stets frei von Alkaptonstoffen gefunden worden, das Blut dagegen enthält, wie zu erwarten war, den charakteristischen Alkaptonkörper. Abderhalden und Falta[4]) konnten aus dem Serum eines Alkaptonurikers die für die Anomalie typische Homogentisinsäure isolieren. Im Schweiß wurde nach Garrod Alkaptonsäure nicht gefunden, doch wurde in einem Falle eine Verfärbung konstatiert (s. unten).

Über den Körper, der dem Harn die geschilderten Eigenschaften verleiht, war man lange Zeit im Unklaren. Nach vergeblichen Versuchen von Boedeker und von Fürbringer[55]), eine krystallisierende Substanz mit typischen Eigenschaften aus dem Harn zu gewinnen, gelang es Ebstein und Müller[39]), aus Alkaptonharn Brenzkatechin zu isolieren. Ob diese Autoren, ebenso wie Fleischer[52]), wirklich Brenzkatechin in Händen gehabt haben, läßt sich mit Sicherheit nicht mehr sagen. Die von ihnen gewonnenen Krystalle gaben mit fixem oder kohlensaurem Alkali eine grüne bis schwarze Färbung und zeigten eine starke Reduktionswirkung gegenüber Silberlösung, alkalischer Kupferlösung und anderen Lösungen von Metallsalzen. Nach Maguire[94]) beruhte das Dunkeln des Harns auf Gegenwart von Protokatechusäure. Der Harn seines Falles zeigte jedoch ebenso wie der eine Fall von Smith[133]) keine Reduktion Fehlingscher Lösung. Eine Reindarstellung der Säure wurde nicht ausgeführt. Nicht näher substanziert sind die Angaben von Brune[33]) und Kirk[83]) über Säuren, die durch Ätherextraktion aus dem Harn gewonnen wurden. Den Schlüssel zur Alkaptonurie glaubte Kirk durch die Auffindung der von ihm Uroleucinsäure genannten Substanz in Händen zu haben. Diese Säure, die ebenso wie die vom gleichen Untersucher im Alkaptonharn aufgefundene Urrhodinsäure und die Uroxanthinsäure durch Ätherextraktion des Harns gewonnen wird, stellte in ihrer reinen Form strahlig angeordnete Nadeln vom Schmelzpunkte 130 bis 133° dar. Die Elementaranalyse ergab für sie die Bruttoformel $C_9H_{10}O_5$. Eine Aufklärung der Säure ist von Huppert[80]) versucht worden. Nach seinen freilich nicht ganz lückenlosen Deduktionen wäre sie als Hydrochinon-α-Milchsäure aufzufassen. Langstein und Meyer[91]), die die Säure ebenfalls aus Alkaptonharn gewonnen haben — anderen Untersuchern ist dies bisher nicht gelungen —, machen darauf aufmerksam, daß das Vorkommen einer Verbindung

wie der genannten, die ein asymmetrisches Kohlenstoffatom besitzt, in Racemform gegen alle sonstigen Beobachtungen im Tierorganismus spricht. Nach Adler[10]) ist das Vorhandensein einer Uroleucinsäure im Alkaptonurikerharn durch nichts bewiesen und darum strikt abzulehnen, was in Übereinstimmung zu den Ergebnissen der meisten Untersucher steht. Daß es sich um eine Hydrochinon-α-Milchsäure

H
C
HC C.OH
HO.C CH
C
|
CH_2.CH(OH)COOH

nicht handeln kann, haben Neubauer und Flatow[107]) bewiesen. Die von ihnen synthetisch dargestellte Hydrochinonmilchsäure ist mit der von Kirk und Huppert beschriebenen Substanz durchaus nicht identisch; ebensowenig haben die letztgenannten Untersucher irgendwelche andere Derivate dargestellt, die eine weitere Prüfung der Frage ermöglichen würden. Man wird aus allen diesen Tatsachen heraus zu der Annahme gedrängt, daß eine Uroleucinsäure im Sinne von Kirk und Huppert im Alkaptonharn nicht vorkommt. Man muß vielmehr annehmen, daß die betreffenden Autoren die jetzt zu schildernde typische Komponente des Alkaptonharns, Homogentisinsäure, wahrscheinlich in unreinem Zustande, in Händen gehabt haben.

Auf die Möglichkeit dieser Tatsache weist auch Garrod[60]) hin. Die Trennung der Uroleucinsäure von der Homogentisinsäure basiert eigentlich lediglich auf der verschiedenen Löslichkeit der Bleisalze; andererseits gelang es, aus solchen anscheinend von der Homogentisinsäure verschiedenen Körpern durch wiederholte Reinigung eine Substanz vom Schmelzpunkte der Homogentisinsäure darzustellen. Ein Grund, weshalb man die Existenz einer zweiten Alkaptonsäure lange Zeit aufrecht halten zu müssen glaubte, war der Umstand, daß man die Hydrochinon-α-Milchsäure als Zwischenprodukt beim Abbau der aromatischen Eiweißabkömmlinge zur Homogentisinsäure betrachtete. Nach den neueren Forschungen, über die später berichtet werden wird, ist die Uroleucinsäure als Zwischenprodukt nicht aufzufassen, so daß auch dieser Grund zur Annahme einer zweiten Alkaptonsäure hinfällig wurde.

Darstellung, Eigenschaften und Bestimmung der Homogentisinsäure.

Wie heute allgemein anerkannt ist, ist die charakteristische Substanz des Alkaptonharns die Homogentisinsäure, die zuerst von Marshall[98]) entdeckt worden ist und von ihm als Glucosursäure bezeichnet wurde. Diese Substanz wurde von Wolkow und Baumann[139]) aus

dem Alkaptonurikerharn dargestellt, und zwar machten sie diese Entdeckung beim Fahnden auf die Uroleucinsäure. Die Darstellung erfolgt nach den Angaben der Entdecker so, daß der Harn mit Schwefelsäure angesäuert, auf dem Wasserbade bis auf den 10. Teil eingedampft und die eingeengte Flüssigkeit 4 bis 5 mal mit der dreifachen Menge Äther extrahiert wird. Nach den Erfahrungen von Fromherz[53]) genügt ein 3- bis 4 maliges Schütteln mit dem $1^1/_2$fachen Volumen Äther während je 10 bis 15 Minuten. Die Ätherauszüge werden abdestilliert, der Rückstand in der 30- bis 60 fachen Menge Wasser gelöst, die filtrierte Lösung bis fast zum Kochen erhitzt und für 1 l Harn mit 30 ccm einer konzentrierten Lösung von Bleiessig versetzt. Aus der heiß filtrierten Flüssigkeit scheiden sich die Krystalle des homogentisinsauren Bleis als große Prismen aus.

Nach E. Meyer[99]) wird zur Isolierung der Homogentisinsäure der Äthylester benutzt. Dazu wird der Alkaptonharn mit Schwefelsäure eingeengt, die eingedickte Flüssigkeit mit Äther unter Zusatz von wenig Alkohol 3- bis 4 mal ausgeschüttelt, der Äther abdestilliert, und der Rückstand mit Alkohol versetzt. Jetzt kann man mit Salzsäuregas verestern, die Lösung mit Wasser verdünnen und nach Neutralisation mit Natriumcarbonat mit Äther ausschütteln: das eingeengte Extrakt krystallisiert bald. Die krystallinische Masse wird mit kaltem Wasser angerührt, wobei sich bald die Krystalle des schwer löslichen Esters abscheiden, während die Schmieren im Rückstand bleiben. Endlich wird aus heißem Wasser mit Tierkohle umkrystallisiert.

Ähnlich dem Verfahren von Meyer gewinnt auch Schumm[130]) die Homogentisinsäure als Äthylester. Er dampft den Harn mit 25 proz. Salzsäure auf dem Wasserbad ziemlich stark ein, nimmt den Rückstand mit Alkohol auf, versetzt mit rauchender Salzsäure und erhitzt eine Stunde auf einem lebhaft kochenden Wasserbad. Die stark verdünnte und mit Natriumcarbonat alkalisch gemachte Flüssigkeit wird mit Äther wiederholt extrahiert, das Extrakt zum Sirup eingeengt, wobei sich der Ester als Krystallbrei ausscheidet. Durch Umkrystallisieren aus Wasser, in dem der Ester schwer löslich ist, gelangt man zu einem reinen Produkt. Ein weiteres Verfahren zur Isolierung von homogentisinsaurem Blei aus dem Harn ohne Ätherextraktion wird ferner von Garrod angegeben; über Isolierung mit Hilfe des Äthylesters bestehen Angaben von Langstein und Meyer[91]); hierbei entsteht unter Umständen intermediär das Lacton.

Das Bleisalz der Homogentisinsäure $(C_8H_7O_4)_2Pb + 3H_2O$ krystallisiert in Nadeln und Prismen; es schmilzt bei 214—215°, ist in 675 Teilen Wasser löslich, unlöslich in Alkohol und Äther. Der Homogentisinsäureester schmilzt bei 119—120°.

Zur Darstellung der reinen Homogentisinsäure aus dem Ester wird dieser im geschlossenen Rohr auf 130° erhitzt. Zweckmäßiger dürfte im allgemeinen die Darstellung der Säure aus dem Bleisalz sein. Dieses wird hierzu mit Schwefelwasserstoff zerlegt; aus dem Filtrat vom Schwefelblei krystallisiert die Säure in einer meist schon ziemlich reinen

Form aus, so daß einmaliges Umkrystallisieren genügt, um eine reine Substanz zu erhalten.

Die Homogentisinsäure $C_8H_8O_4$

```
            H
            C
   HO.C  ⁄  ╲C.H
             ‖
     HC   ╱C.OH
          C.CH₂.COOH
```

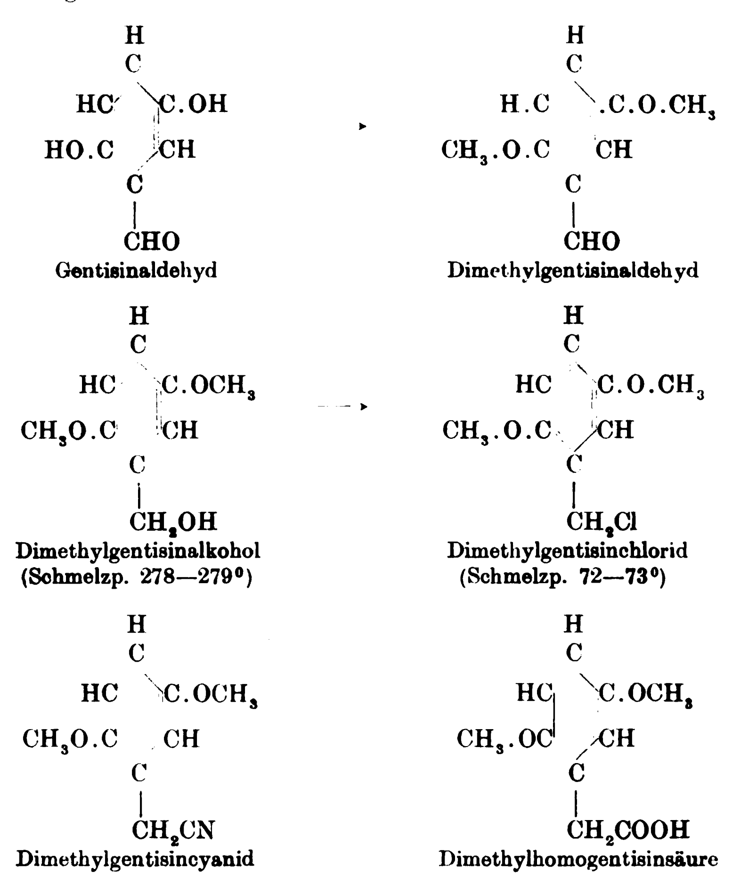
krystallisiert mit einem Molekül Wasser in großen, durchsichtigen prismatischen Krystallen oder Nadeln, die bei gewöhnlicher Temperatur, noch rascher beim Stehen über Schwefelsäure, verwittern. Der Schmelzpunkt der wasserhaltigen Säure liegt bei 146,5 bis 147°, der der wasserfreien Säure bei 156° (Stange[134]). Aus wenig absolutem Alkohol krystallisiert die wasserfreie Säure unter Zusatz von Chloroform in farblosen Blättchen. Sie ist leicht löslich in Wasser, Alkohol und Äther, fast unlöslich in Chloroform und Benzol. Sie ist optisch inaktiv und gärungsfähig. Sie sublimiert scheinbar unverändert; das Sublimat färbt sich allmählich schön blau. Die wässerige Lösung der Homogentisinsäure zeigt die für den Alkaptonharn beschriebene Eigenschaft: sie färbt sich an der Luft dunkel, besonders schnell bei Zusatz von Alkali, Natronlauge oder Ammoniak. Sie reduziert alkalische Kupferlösung schon bei schwachem Erwärmen, ammoniakalische Silberlösung schon in der Kälte; dagegen wird alkalische Wismutlösung nicht reduziert. Unter Zusatz von Eisenchlorid gibt die wässerige Lösung eine schnell vorübergehende grünblaue Färbung. Beim Kochen mit konzentrierter Eisenchloridlösung tritt Chinongeruch auf. Mit Millons Reagens gibt Homogentisinsäure einen zitronengelben Niederschlag, der beim Erwärmen orangerot wird. Benetzt man feste Homogentisinsäure oder ihr Bleisalz oberflächlich mit konzentrierter Lauge, so umgeben sich die Stücke mit einem grünen Hof, solange noch feste Substanz zugegen ist (Huppert[81]). Das Lacton der Homogentisinsäure

```
HO ╱╲—CH₂
          >CO
   ╲    O
```

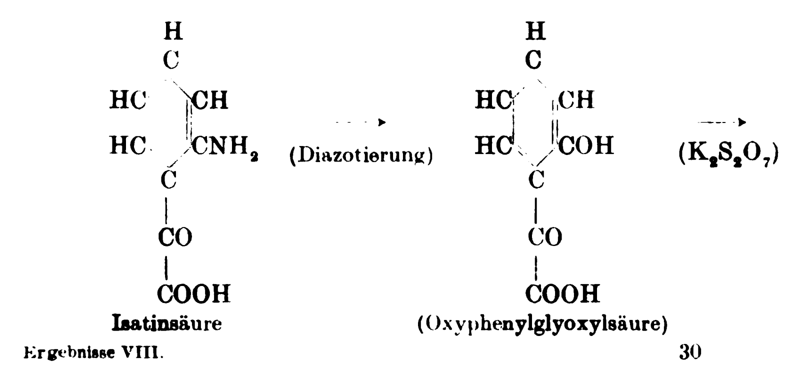
entsteht beim Erhitzen der Säure auf über 100°. Es krystallisiert in kurzen Prismen, die in kaltem Wasser wenig, in heißem Wasser ziemlich leicht löslich sind, und die bei 191° schmelzen. Es gibt mit Millonschem Reagens in der Kälte einen weißen Niederschlag, der sich beim Erwärmen ebenso wie die darüberstehende Flüssigkeit rot färbt. In verdünnter Natronlauge und Ammoniak löst es sich mit hellblauer Farbe, die über dunkelblau braunviolett wird. Die wässerige Lösung reduziert neutrale Silberlösung erst auf Zusatz von Ammoniak. Das Lacton ist zur Bestimmung der Homogentisinsäure empfohlen worden.

Die Konstitution der Homogentisinsäure ist durch die Untersuchungen von Baumann und Fränkel[19]) festgelegt worden. Wie

nachstehende Übersicht zeigt, methylierten sie Gentisinaldehyd; der so gewonnene Dimethylgentisinaldehyd wurde zum Alkohol reduziert, aus diesem das Chlorid gewonnen und über das Cyanid Dimethylhomogentisinsäure dargestellt. Diese erwies sich mit dem Methylierungsprodukt der aus Harn gewonnenen Substanz als identisch. Die Synthese erläutert folgendes Schema:



Eine weitere Synthese der Homogentisinsäure ist von **Osborne**[114]) und **Neubauer** und **Flatow**[107]) von der Isatinsäure ausgeführt worden.



```
       H                            H
       C                            C
OH—C ⁄ ⁄ \ CH      ——→      OH—C ⁄ \ CH
   HC \ / C—OH                 HC \ / C—OH
       C                            C
       |                            |
       CO                           CH₂
       |                            |
       COOH                         COOH
                              (Homogentisinsäure)
```

Die Dunkelfärbung der Homogentisinsäure beruht auf dem aromatischen Komplex. Es sind augenscheinlich fermentartige Stoffe, vom Typus der Tyrosinase, die diese Färbung bewirken. Außer der Homogentisinsäure geben noch andere Körpergruppen, die im Harn vorkommen, eine Dunkelfärbung. Nach Maguire[94]) sind es die Gruppen C_6H_5OH, $C_6H_4(OH)_2$, $C_6H_3(OH)_3$, C_6H_4OH COOH, $C_6H_3(OH)_2$.COOH, $C_6H_2(OH)_3$ COOH. Dieser Umstand hat zweifellos zum größten Teil die Verwechslungen verschuldet, die besonders im Anfang dazu führten, die auf Homogentisinsäure weisende Dunkelfärbung anderen Substanzen zuzuschieben. Wir werden später, bei der Besprechung der Ochronose, sehen, daß auch für diese Anomalie, oftmals zweifellos mit Recht, solche aromatischen Gruppen angeschuldigt worden sind. Neuere Untersuchungen von Mörner[103]) haben ergeben, daß die Alkaptonreaktion mit einer einfachen Dunkelfärbung durchaus nicht erschöpfend geschildert ist. Wie er feststellte, nimmt unter gewissen Voraussetzungen die alkaptonhaltige Flüssigkeit eine prachtvolle, intensiv rotviolette Färbung an. Wie für die bisher bekannte Alkaptonreaktion sind auch für die von Mörner beschriebene Alkaptochromreaktion drei Komponenten nötig, Homogentisinsäure, Ammoniak und Luftsauerstoff. Die Homogentisinsäurekonzentration darf, damit die Reaktion in schöner Ausbildung erhalten wird, nicht nennenswert unter $^1/_4$ Proz. heruntergehen: bei merklich höherem Gehalt findet sich eine Mißfärbung nach braun hin, bei noch höherem, 4—5 Proz., schwarzbraune Färbung; bei geringerer Konzentration wird die Färbung gelb oder braunrot. Die Konzentration des Ammoniaks muß 1—4 Proz. sein, der Luftsauerstoff darf nur langsam zutreten; die Oberfläche muß daher klein sein. Die Reaktion wird durch Ammonsalze gehemmt, auch bei Zusatz größerer Mengen von Chlornatrium, Chlorkalium, Natriumsulfat und Kaliumhydroxyd wird sie weniger rein. Ein Zusatz von 10 Proz. Alkohol stört ebenfalls. Ein Ersatz des Ammoniaks durch andere Basen führt nicht zu der Alkaptochromreaktion. Mörner hat auch den einen der beiden Farbstoffe, das α-Alkaptochrom — ein zweiter leichter löslicher Farbstoff, β-Alkaptochrom konnte nicht krystallinisch gefaßt werden — krystallinisch isolieren können. Er bildet stark metallglänzende Krystalle mit grünem Reflex, der um so lebhafter ist, je schöner ausgebildet die einzelnen Krystalle sind. Im durchfallenden Licht sind die langgestreckten hexagonalen

Tafeln oder breiten platten Nadeln graubraun. Die Substanz löst sich sehr schwer in Wasser und in den meisten organischen Lösungsmitteln, sie besitzt in alkalischer Lösung violette Farbe, die nahezu der Nuance des Methylviolett entspricht und zeigt in solcher Lösung keine Fluorescenz. Leicht löslich ist die Substanz schon bei Zimmerwärme in Pyridin: die Pyridinlösung zeigt spektroskopisch eine Totalauslöschung, die in der grünen Partie zwischen der D- und der E-Linie beginnt und sich durch das Blau und Violett hin erstreckt. Als eine Säure wird α-Alkaptochrom in Wasser bei Gegenwart von Basen im allgemeinen gelöst, wobei das entsprechende leicht lösliche Salz gebildet wird. Mit Kali- oder Natronlauge, ebenso mit den entsprechenden Carbonaten, wird die Lösung violett, mit Bicarbonaten violettrötlich, mit Ammoniak violett: hier tritt die Färbung noch bei einer Verdünnung von 1 : 20000000 auf. In 33proz. Lösungen von Methyl- oder Äthylamin löst sich α-Alkaptochrom mit fast reinblauer Farbe. In konzentrierter Schwefelsäure wird es, ohne zersetzt zu werden, mit orangeroter Farbe gelöst, in konzentrierter Salzsäure mit himbeerroter Farbe.

In Anbetracht der Entstehung des Farbstoffes, der Oxydation von Homogentisinsäure, nimmt Mörner an, daß das α-Alkaptochrom zu der Gruppe der Chinonimidfarbstoffe zu rechnen ist. Da es ferner, wie seine Muttersubstanz, eine Carboxylgruppe enthalten muß, stellt Mörner als einfachste Konstitutionsformeln die beiden isomeren Formeln der Benzochinonmonoimidoessigsäuren auf.

NH (oben), O (unten), $CH_2 . COOH$ oder   NH (oben), $CH_2 . COOH$, O (unten)

Der gefundene Stickstoffgehalt des Alkaptochroms weicht von dem für diese Formeln berechneten nicht wesentlich ab. Es ist jedoch nochmals zu betonen, daß es sich nur um eine Hypothese handelt.

Von Verwandten der Homogentisinsäure gibt bei analoger Behandlung das Homohydrochinon (Toluhydrochinon), $C_6H_3 . CH_3(OH)_2$, eine typische Alkaptochromreaktion, das Oxyhydrochinon $C_6H_3(OH)_3$, das 1, 3, 4-Trioxybenzol, gab intensive blauviolette Färbung, das Homogentisinsäurelacton

$$C_6H_3 \begin{cases} OH \\ O \\ CH_2 \end{cases} CO$$

zeigte bei lege artis ausgeführter Reaktion ein negatives Resultat. Von ganz anderem Charakter ist die für diesen Stoff von Langstein und Meyer beschriebene und von Mörner jetzt bestätigte, schon oben geschilderte Lösung des Lactons in verdünnter Sodalösung oder Ammoniak mit intensiv hellblauer Farbe, die allmählich in tiefes Dunkelviolett überging und schließlich von der Oberfläche her braunviolett wurde. Ebenfalls negativ verhält sich bei der Reaktion Hydrochinon.

Chinhydron, Hydrochinondianilin, Hydrochinondimethyläther, Gentisinsäure und Arbutin.

Zur Bestimmung der Homogentisinsäure im Harn dient nach dem Vorgang von Baumann[18]) die Reduktion einer Silberlösung. Die Bestimmung wird so ausgeführt, daß 10 ccm filtrierter Alkaptonharn in einem Kölbchen mit 10 ccm 3proz. oder 10 proz. Ammoniak versetzt werden, zu der Mischung einige Kubikzentimeter $^1/_{10}$ n-$AgNO_3$-Lösung zugefügt und nach 5 Minuten 5 Tropfen 10proz. Calciumchloridlösung und 10 Tropfen Ammoniumcarbonatlösung zugegeben werden. Das bräunliche klare Filtrat wird mit Silber geprüft, und, wenn noch starke Fällung erfolgt, die eben beschriebene Reaktion mit einer größeren Menge Silberlösung wiederholt, bis man die ungefähr erforderliche Silbermenge kennt. Zur Erkennung der Endreaktion bedient man sich der Salzsäure; sie ist erreicht, wenn das Filtrat vom Silberniederschlag beim Ansäuern mit einem geringen Überschuß Salzsäure eine eben noch sichtbare Trübung liefert. Unter den angegebenen Bedingungen reduziert ein Gramm wasserfreier Homogentisinsäure 240—245 ccm $^1/_{10}$ n-Silberlösung; 1 ccm Silberlösung entsprechen demnach 0,004124 g Homogentisinsäure. Ein von Denigès[38]) angegebenes Verfahren vermeidet die mehrfache Titration. Dieser Autor setzt sofort einen größeren Überschuß von Silber zu, füllt auf ein bestimmtes Volumen auf, filtriert, versetzt einen aliquoten Teil mit Ammoniak und auf die Silbernitratlösung eingestellter Cyankaliumlösung und titriert nach Zusatz von Jodkaliumlösung bis zur bleibenden Opalescenz zurück.

Die Ochronose.

Die Alkaptonurie ist, wie schon erwähnt, mit einer eigenartigen Erkrankung, der Ochronose, in Verbindung gebracht worden. Im Jahre 1866 beobachtete Virchow[136]) eine Schwarzfärbung an gefäß- und nervenlosen, jedoch in formativer Reizung begriffenen Teilen. Die Rippenknorpel, sowie die Zwischenwirbelscheiben waren ganz schwarz gefärbt, ferner fand sich eine graue Verfärbung der Gelenkknorpel, die nach der Tiefe an Intensität zunahm. Virchow nahm an, daß es sich um ein Pigment, das seine Herkunft vom Blutfarbstoff herleitet, handele, und daß der Prozeß als eine Altersveränderung aufzufassen sei. Es sind nun eine Reihe weiterer Fälle ähnlicher Art beschrieben worden, aus denen sich ergibt, daß zwar das hohe Alter bei dieser Krankheit erheblich überwiegt, daß aber auch Männer in mittleren Jahren diese Anomalie zeigen können. Der von Hecker und Wolf[77]) untersuchte Mann war 73 Jahre alt, der Patient von Pick[116]) 77 Jahre. Die Brüder, bei denen Osler[115]) die Anomalie beschreibt, waren 49 resp. 57 Jahre, der Patient Hansemanns[76]) war 41, die Patientin Boströms[30]) 44, die Popes[117]) 47 Jahre; der jüngste Patient war der von Clemens[34]) mit 31 Jahren. Die Fälle sind zum großen Teil zur Sektion gekommen und boten im allgemeinen stets das gleiche Bild. Wie Heile[78]) betont, befällt die Ochronose nur Organe, die leimgebende Substanzen enthalten, also

Bindegewebe, Sehnen, Periost, Knorpel, Intima der großen Gefäße. Dieser Hinweis gibt, wie wir später sehen werden, einen Fingerzeig für ihre Entstehung. Der Farbstoff kommt, wie Hansemann angibt, in mehreren Modifikationen vor, körnig und gelöst. Das Pigment findet sich vor allem in der hyalinen Grundsubstanz, am stärksten an den Stellen, wo der Knorpel deutliche Auffaserung zeigt. Die mit der Einlagerung stets verbundenen Veränderungen des Knorpels, speziell die schon während des Lebens vorhandenen arthritischen Erscheinungen, sind wahrscheinlich als eine sekundäre Erscheinung aufzufassen. Nach den Ausführungen von Pick[116]) waren bei dem von ihm sezierten Falle die kleinen Gelenke, die Hand- und Fußwurzelgelenke, frei. Stark verfärbt waren die Rippenknorpel, die Intervertebralscheiben, der Symphysenknorpel, ferner eine große Anzahl anderer Knorpel. Auch Bindegewebe anderer Art, das lockere Bindegewebe der Gefäß-Adventitia, das Corium, glatte und quergestreifte Muskulatur, das epitheliale Parenchym der Niere kann in die Ochronose einbezogen werden. Ochronotische Fleckungen finden sich auch in den Lymphdrüsen, in der Intima der Aorta und den Arteriae iliacae. In der Vena cava beobachtete Wagner[137]) schwarze einzelne Flecken. Pick meint, daß die Färbung der betroffenen Teile um so gesättigter ist, je näher dieselben an blutführendes Gewebe grenzen. Ausnahmen kommen jedoch vor. Außer diesen Veränderungen an der Leiche zeigen die von Ochronose befallenen Patienten schon im Leben typische Erscheinungen. Sie weisen eine starke Pigmentation auf, die sich an verschiedenen Teilen äußert; so sind die Ohrknorpel in vielen Fällen pigmentiert. In dem Falle von Pick hatte die 77jährige Patientin ein kaffeebraun verfärbtes Gesicht, braune Fleckungen an den Lidspalten, stark gefärbte Hände und stahlblau schillernde Ohren. Im Falle von Hecker und Wolf waren auch die Skleren pigmentiert. Eine sehr typische Veränderung ist die Verfärbung des Cerumen, wie sie von Stier[135]) und Meyer[99]) beobachtet wurde. In drei Fällen fand Paulsen[119]) eine Färbung des Cerumen, bei drei Alkaptonurikern war auch der Schweiß gefärbt, doch ließ sich diese Färbung mit Wasser gut entfernen; nur in den Poren hielt die Farbe ziemlich fest. Eine chemische Untersuchung dieses Exkretes wurde nicht ausgeführt.

Allard und Groß[12]) fanden bei ihrem Patienten eine besonders geringe Heilungstendenz.

Über das Verhalten des Harns sind die Angaben verschieden. In einer Anzahl der Fälle wurde derselbe gleich gefärbt entleert: die Färbung zeigte verschiedene Intensität und nahm zum Teil beim Stehen an der Luft zu. In anderen Fällen verhielt sich der Harn des Ochronotikers genau wie Alkaptonharn.

Über die Natur des ochronotischen Farbstoffes sind irgendwie typische Merkmale nicht gewonnen worden. Die Untersuchungen von Salkowski (Hansemann[76]), die chemischen Untersuchungen des Hippomelanins durch Fürth und Jerusalem[57]), die Angabe von Wagner[137]), daß das Pigment amorph ist, sich nur in Laugen löst.

spektroskopisch indifferent ist und kein Eisen enthält, ergeben keine Hinweise auf die Genese dieser Substanz. Zdarek[141]) will aus dem ochronotischen Pigment ein Chondromokoid gewonnen haben. Schon Virchow machte darauf aufmerksam, daß das Pigment der Ochronose in verdünntem Ammoniak löslich sei; die Löslichkeit in Alkalien wurde auch von Boström und Salkowski (im Fall von Hansemann) festgestellt. Hecker und Wolf extrahierten das Pigment durch Natronlauge aus dem Knorpel und fällten es aus dieser Lösung mit Salzsäure aus. Nach Paulsen löst es sich, entsprechend dem überwiegenden Säurecharakter, gut in Alkalien; es ist jedoch zum geringen Teil auch in Salzsäure löslich. Durch Bleiacetat wurde es aus der alkalischen Lösung ausgefällt. Es enthält nach einer Analyse von Paulsen 2,44 Proz. Schwefel, während es eisenfrei zu sein scheint. Alle diese Angaben geben über die fragliche Substanz keinen Aufschluß, und so ist es klar, daß die mangelnden Tatsachen durch Hypothesen ersetzt worden sind, und man kann, wie die Frage heute steht, wohl keiner dieser Hypothesen eine Berechtigung abstreiten. Die ursprüngliche Annahme, die von den ersten Untersuchern aufgestellt wurde, war die, daß das ochronotische Pigment, wie die anderen damals bekannten Pigmente, aus dem Blute stammt. Dieser Ansicht gibt noch Heile[78]) Ausdruck, nach dem die Ochronose eine besondere Art von Hämochromatose darstellt, die besonders Organe mit leimgebenden Substanzen befällt. Er stellt sich vor, daß die Knorpelzellen durch Oxydation das im Kreislauf zirkulierende Chromogen in Melanin überführen, entsprechend dem Dunkeln des Harns bei der Melanurie. Er konnte rein chemisch eine ähnliche Pigmentbildung beobachten. Längere Zeit der Formolwirkung ausgesetzte Präparate von Knorpel usw., die ganz normal waren, zeigten dann eine Färbung ähnlich der ochronotischen. Der Prozeß geht so vor sich, daß durch das Formol das Oxyhämoglobin in Hämatin verwandelt wird, und das durch Fäulnis reduzierte Hämatin in Hämochromogen übergeht. Dieses Formolpigment verhält sich chemisch ebenso indifferent wie das Pigment der Ochronose und wie beiläufig mehr oder weniger sämtliche Pigmente.

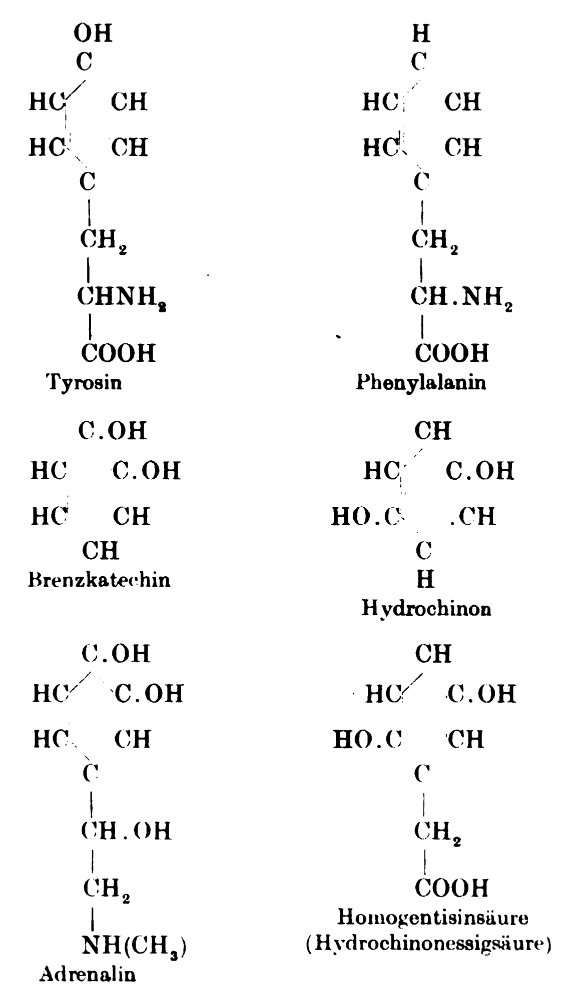
Es ist wohl nicht zu bezweifeln, daß unter Umständen ein Pigment aus Blutfarbstoff hervorgehen und sich an den beschriebenen Stellen anlagern kann. Es ist jedoch außerordentlich schwer zu verstehen, wie, ohne daß große Blutungen vorangegangen sind, ein solches Pigment gleichmäßig, wie es die Sektionsbefunde zeigen, die befallenen Gewebe durchtränken kann. Hier geben uns die Befunde, bei denen sich außer der Ochronose gleichzeitig eine Alkaptonurie fand, einen wertvollen Fingerzeig. Sie weisen uns auf die fermentative Veränderung hin, die aromatische Körper erleiden können. Die Statistik ist nicht sehr groß, man muß aber bedenken, daß die zur Sektion gekommenen Ochronosefälle fast ausschließlich von Anatomen beschrieben worden sind, denen die exakten chemischen Forschungen auf diesem Gebiet, die zudem noch bedeutend später liegen als eine Anzahl der beschriebenen Fälle, nicht genügend bekannt waren. Unter solchen Umständen ist es sehr

bemerkenswert, daß Wagner[137]) unter 14 Ochronosefällen 4 mit sicherer Alkaptonurie und 1 mit wahrscheinlicher Alkaptonurie aufführt, und daß unter 17 von Clemens[34]) gesammelten Fällen sich 5 Alkaptonuriker befinden. Allard und Groß[12]) nehmen einen festen Zusammenhang zwischen Alkaptonurie und Ochronose als durchaus erwiesen an. Nach ihnen sind beide Anomalien Erscheinungen ein und derselben Stoffwechselerkrankung, für die sie den Namen Arthritis alkaptonurica vorschlagen. Dazwischen steht eine Anzahl anderer Autoren, wie z. B. Langstein[90]), Fürth und Jerusalem[57]) und andere, die die Anomalie zwar auch auf fermentative Umwandlungsprodukte aus aromatischen Komplexen zurückführen, eine Verbindung mit der Alkaptonurie jedoch nicht für notwendig erachten.

Wir müssen annehmen, daß es sich bei der typischen Ochronose um Melanine handelt. Es kann hier auf die gesamte Melaninfrage nicht eingegangen werden (vergl. dazu Fürth[56]), Samuely[124]). Melanine sind Farbstoffe, die aus aromatischen Komplexen durch Einwirkung eines oxydierenden Fermentes entstehen. Wir bezeichen diese Fermente als Tyrosinasen. Sie sind sowohl im Pflanzenreich als auch im Tierreich gefunden worden, zuerst in einer Reihe von Pilzen von Bertrand[22]) und Bourquelot[31]), im tierischen Organismus zuerst von Biedermann[23]) im Darmsaft hungernder Mehlwürmer, dann von Fürth und Schneider[58]) in der Hämolymphe von Lepidopteren, später auch bei Wirbeltieren durch Durham in der Haut junger Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen und Hühner. Gessard[66—68]) fand eine Tyrosinase in den Tintenbeuteln des Tintenfisches, ferner in melanotischen Tumoren. Neuberg[111]) konnte durch gereinigte Tintenbeutelextrakte Adrenalin in einen braunen Farbstoff verwandeln; ebenso gelang es ihm, aus Metastasen eines Nebennierenmelanoms eine Fermentlösung zu gewinnen, die Adrenalin unter Bildung eines Farbstoffes oxydierte[108, 109])*). Gessard[68]) konnte durch Behandlung mit Tyrosinase im Serum eine Antityrosinase gewinnen. Wir haben in der Tyrosinase ein Ferment vor uns, das in der Natur scheinbar außerordentlich weit verbreitet ist, wenn es auch bisher im Organismus des normalen Menschen noch nicht nachgewiesen worden ist. Auch in den Fällen von Ochronose, die bisher untersucht wurden, wurde ein solches Ferment nicht festgestellt. Trotzdem ist anzunehmen, daß ihm, bzw. einer anderen ähnlich wirkenden Oxydase die Bildung der ochronotischen Substanz zuzuschreiben ist. Samuely[125]) nimmt vier Gruppen an, aus denen durch Fermentwirkung Farbstoffe entstehen können. Sie bilden sich erstens aus skatolbildenden Gruppen, zweitens aus tyrosingebenden Gruppen, drittens aus Pyrrol gebenden Gruppen, viertens aus Pyridin gebenden Gruppen. Von der Tyrosin gebenden Gruppe bzw. tyrosinähnlichen aromatischen Substanzen kommen vor allem in Betracht das Tyrosin, das p-Oxyphenyläthylamin, das Brenzkatechin, das Adrenalin, das Hydrochinon, das p-Kresol, das Phenol

*) Weitere Literatur vgl. bei Oppenheimer, Die Fermente. Leipzig 1909. S. 381.

und andere, während das Phenylalanin, wie auch durch neue Versuche von Abderhalden und Guggenheim[6]) bestätigt wird, durch Tyrosinase nicht verändert wird. Die nachstehende Zusammenstellung



gibt die Formeln einiger dieser Körper zugleich mit der ebenfalls fermentativ beeinflußbaren Homogentisinsäure, aus denen sich die Verwandtschaft der hierher gehörenden Stoffe leicht ergibt.

Die Wirkung der Tyrosinase zeigt sich nicht allein auf freies Tyrosin, sondern auch bei der Einwirkung auf tyrosinhaltige Polypeptide (Abderhalden und Guggenheim[5]). Die Fermentwirkung hängt ab von der Natur und der Zahl der im Polypeptid enthaltenen Aminosäuren. Glycyl-l-Tyrosin wird grün, später blau; d-Alanylglycyl-l-Tyrosin dunkelrot; l-Leucyl-Glycyl-l-Tyrosin und l-Leucyl-triglycyl-l-Tyrosin werden bismarckbraun, während ein jodhaltiges Polypeptid keine Farbenreaktion zeigte. Jedenfalls weisen die Beobachtungen von Abderhalden darauf hin, daß zur Melaninbildung das Eiweißmolekül nicht ganz zerschlagen sein muß.

Wir wissen aus den Ergebnissen der Eiweißforschung, daß die Aminosäuren im Molekül ebenso unter Wasserabspaltung gebunden sind, wie wir es bei den künstlich hergestellten Polypeptiden verifiziert haben, und daß bei der Aufspaltung der Proteine zunächst ein Abbau zu solchen Komplexen eintritt, die erst dann wieder weiter aufgespalten werden.

Man hat nun die Farbstoffbildung bei der Alkaptonurie mit Analogien aus dem Pflanzenreich erklären wollen. Czapek und Bertel[35, 36, 21]) haben die Annahme gemacht, daß das in den Keimlingen (Lupinus albus) in reichen Mengen entstehende Tyrosin zum Teil in den oberen Wurzelteilen zu Homogentisinsäure oxydiert wird. Diese wird in die Wurzelspitze geleitet. Extrakte daraus geben mit einer Tyrosinase Dunkelfärbung. Leider ist die Identität des betreffenden Körpers mit Homogentisinsäure durchaus nicht sicher, so daß damit in diesem Falle eine Melaninbildung aus Homogentisinsäure nicht bewiesen ist. Auch Gonnermann[70]) wollte die Dunkelfärbung der Rübensäfte auf eine Oxydation der Homogentisinsäure durch eine pflanzliche Tyrosinase zurückführen, hat aber seither seine Anschauung revidiert und gibt an, daß die Dunkelfärbung der Rübensäfte auf Brenzkatechin zurückzuführen ist[71]). Schulze und Castoro[128, 129]) haben in Keimpflanzen Homogentisinsäure nie finden können, die Angaben von Czapek und Bertel sind auch von Fitting[50]) abgelehnt worden. Eine Melaninbildung aus Homogentisinsäure scheint demnach bei Pflanzen nicht zu bestehen.

Dieses Ergebnis sagt naturgemäß gegen die Verbindung der Alkaptonurie mit der Ochronose nichts aus. Übrigens kann ein Übergang in Melanine, auch ohne daß die Stufe der Homogentisinsäure durchlaufen wird, stattfinden. Wie schon wiederholt erwähnt wurde, findet sich die Ochronose mit Vorliebe, fast ausschließlich, an den leimgebenden Geweben. Wir stellen uns heute vor, daß das Zelleiweiß sich fortwährend regeneriert. Wir machen keinen Unterschied mehr zwischen zirkulierendem Eiweiß und Nahrungseiweiß, sondern wir nehmen an, daß fortwährend das Eiweiß, bzw. Eiweißbruchstücke, aus den einzelnen Organen in die Blutbahn übergehen und dort der Verbrennung anheimfallen. Für diesen, für den Aufbau des lebenden Körpers nicht mehr verwendbaren Teil treten Eiweißbausteine, also im letzten Sinne Aminosäuren, aus dem zugeführten Nahrungseiweiß. Wie wir noch sehen werden, stellt die Alkaptonurie eine Anomalie des Eiweißstoffwechsels dar, die darin besteht, daß die aromatischen Bausteine des Eiweißmoleküls, das Phenylalanin und das Tyrosin, nicht glatt verbrannt werden, sondern atypisch verändert zur Ausscheidung gelangen. Findet nun in den einzelnen Zellen ein Abbau des als Zelleiweiß nicht mehr verwendbaren Proteins statt, so werden auch die aromatischen Komplexe, bzw. polypeptidartige Verbindungen derselben, in Freiheit gesetzt werden, und da der weitere Abbau derselben bei der Alkaptonurie gehemmt ist, im Gegensatz zum normalen Organismus, von dem diese Komplexe sofort verbrannt werden, so wird bei Gegenwart eines oxydierenden Fermentes

von der Art der Tyrosinase die Gelegenheit zur Melaninbildung gegeben sein.

Da der Prozeß der Ochronose sich an den Geweben lokalisiert, die leimgebende Substanz enthalten, wird man annehmen können, daß die Melaninbildung aus dem Leime selbst, bzw. dessen Bausteinen, erfolgt. Nach der Analyse von Fischer, Levene und Aders[49]) enthält tierischer Leim

16,5	Proz.	Glykokoll,
0,8	,,	Alanin,
5,2	,,	Prolin,
2,1	,,	Leucin,
0,56	,,	Asparaginsäure,
0,88	,,	Glutaminsäure,
0,4	,,	Phenylalanin.

Tyrosin enthält der Leim demnach nicht. Die Melaninbildung müßte daher aus dem Phenylalanin erfolgen, das nach den früher genannten Versuchen mit Tyrosinase kein Melanin gibt. Wenn dieser Befund sich bestätigen sollte, und nicht vielleicht durch andere Oxydasen eine Melaninbildung aus Phenylalanin vor sich gehen könnte, müßte man die Hilfshypothese machen, daß das Phenylalanin zunächst in Tyrosin umgewandelt wird, und daß aus diesem sich das Pigment bildet.

Möglich ist auch, daß Phenylalanin zuerst in Homogentisinsäure umgewandelt wird, die dann der Melaninbildung anheimfällt. Jedenfalls hat es viel Wahrscheinlichkeit für sich, daß die Bildung des Pigmentes an Ort und Stelle stattfindet, wo die Abbauprodukte des Eiweißes entstehen. Wenn auch in einem Fall von Alkaptonurie Homogentisinsäure im Blute nachgewiesen werden konnte, würde es sonst kaum zu erklären sein, wieso die Ablagerung gerade an den genannten Stellen stattfindet. Daß der Knorpel und die anderen leimgebenden Gewebe eine erhöhte Affinität für Homogentisinsäure hätten, ist nicht bekannt. Ein Einwurf, der gemacht werden könnte, ist die geringe Menge des Phenylalanins im Leim. Man muß aber bedenken, daß ein Freiwerden dieses aromatischen Eiweißbausteins fortwährend stattfindet, und daß im Laufe einer lange bestehenden Alkaptonurie recht erhebliche Mengen von Phenylalanin frei werden dürften. Daß im Knorpel selbst ein Ferment von der Art der Tyrosinase vorkommt, resultiert aus Versuchen von Poulsen sowie Hecker und Wolf[77]), die aus Knorpel in einzelnen Fällen einen Stoff extrahieren konnten, der Adrenalin, bekanntlich das empfindlichste Reagens auf Tyrosinasen, schwarz färbt, und der bei einer Wasserstoffionenkonzentration wirkt, bei der auch die Tyrosinase aus Russula delica ihre Wirkung ausübt, und der ferner durch Kochen unwirksam gemacht wird.

Bedeutend schwerer zu erklären ist die Lokalisation bei der ochronotischen Färbung, für deren Ätiologie das Phenol herangezogen werden muß. Pick[116]) hat bei einer Frau, die gegen ein Ulcus cruris lange Zeit hindurch Carbolwasserumschläge machte, die Ochronose auf diese

Substanz zurückgeführt, und ähnliches trifft auch für den Patienten von Gräffner und Pope-Frank zu. Wenn diese Genese zugegeben werden muß, so ist es doch äußerst merkwürdig, daß auch in diesen Fällen sich die gleiche Lokalisation des ochronotischen Pigmentes zeigte wie bei den Fällen mit Stoffwechselstörungen. Man müßte wohl hier daran denken, daß es sich vielleicht um einen toxischen Eiweißzerfall handelt.

Poulsen[119]) hat versucht, beim Kaninchen eine künstliche Ochronose durch subcutane Injektion von Carbol zu erzeugen, doch ist es ihm nicht gelungen. Wenn es sich um eine einfache Wirkung der Carbolsäure handeln sollte, wäre es eigentlich nötig, daß der Versuch ein positives Resultat ergeben hätte. Gegen die Picksche Anschauung muß auch ins Feld geführt werden, daß bei einer großen Zahl der Fälle, in denen lange Zeit Phenol benutzt wurde, das ja besonders in der ersten Zeit der Antisepsis das Antiseptikum war, man nie etwas von einer Verfärbung der Knorpel gehört hat.

Die Statistik von Poulsen[119]) weist, einschließlich der neuen von ihm selbst untersuchten Fälle, im ganzen 25 Fälle von Ochronose auf. Unter diesen sind 10 noch am Leben, bei einem konnte die Sektion nicht gemacht werden, so daß in diesen 11 Fällen die Diagnose nur am Lebenden gestellt werden konnte, nach den Angaben Poulsens jedoch gesichert ist. Von diesen 25 Fällen war der Harn sechsmal normal (Heile 2 Fälle, Pick und Gräffner, Poulsen zweimal, Virchow); in 12 Fällen bestand Alkaptonurie (Albrecht, 2 Osler, Ogden, 2 Wagner, 6 Poulsen), in 2 Fällen fand sich Melanurie (Hansemann, Hecker und Wolf), in 2 Fällen Carbolharn (Pope und Frank, Poulsen).

Die Ochronose kommt auch bei Tieren vor. Sie bietet aber hier ein ganz anderes Bild dar als beim Menschen. Im Gegensatz zur menschlichen Ochronose sind Knorpel, Perichondrium, Bandscheiben nie gefärbt. Die Pigmentablagerungen finden sich lediglich im Knochen. Es ist bisher allgemein angenommen worden, daß dieses Pigment seinen Ursprung anf den Blutfarbstoff zurückführt. Ingier[82]) tritt diesen Anschauungen nun entgegen, besonders mit der Motivierung, daß das Knochengewebe durchaus keine Affinität zum Blutfarbstoff zeigt, und daß daher die Ansammlung von Blutpigment durchaus unwahrscheinlich sei. Er glaubt vielmehr, daß die Nahrung des Tieres anzuschuldigen sei und macht die Hypothese, daß die Muttersubstanz im Chlorophyll zu suchen sei. Irgend etwas Genaues über das Pigment in chemischer Hinsicht ist nicht bekannt; der geringe gefundene Eisengehalt kann auf Verunreinigungen zurückzuführen sein. Auf jeden Fall scheint es aber sichergestellt, daß diese Pigmentbildung mit der Ochronose des Menschen nichts zu tun hat.

Der Stoffwechsel bei der Alkaptonurie.

Die Höhe der Alkaptonausscheidung im täglichen Harn ist ceteris paribus ziemlich wechselnd. Nach einer Zusammenstellung von Garrod[62]) ist in 40 bis dahin beobachteten Fällen die Ausscheidung zwischen 2,6 g

und 5,9 g Homogentisinsäure gewesen. Andererseits werden auch bedeutend höhere Werte angegeben; Zimper[144]) hat bei seinem Patienten, einem 29 jährigen Bildhauer, eine tägliche Ausscheidung von 16,56 g beobachtet. Diese Angabe, ebenso wie eine ähnliche von Allard und Groß[12]), ist überraschend und paßt nicht in das Bild, das wir un jetzt von der Alkaptonurie machen.

Zur Charakterisierung des Stoffwechsels bei der Alkaptonurie gibt die Ausscheidung der Homogentisinsäure allein kein eindeutiges Bild. Es ist klar, daß bei jüngeren Individuen, speziell bei kleinen Kindern, die Ausscheidung eine erheblich geringere sein muß als bei dem umfangreichen Stoffwechsel der Erwachsenen. Sehr wertvoll erwies sich die von Langstein und Meyer[91]) gleichzeitig ausgeführte Bestimmung des Stickstoffs und Einführung des Quotienten H : N, d. h. Homogentisinsäure zu Gesamtstickstoff. In diesem Quotienten haben wir ein absolutes Maß, mit dessen Hilfe wir viel tiefer in die Eigenarten der Stoffwechselstörung eindringen können.

Als einfachsten Fall betrachten wir zunächst das Verhalten der Homogentisinsäure im Hunger. Es ist von vornherein anzunehmen, daß auch während des Hungers Homogentisinsäure im Harn ausgeschieden wird. Der Organismus arbeitet in der gleichen Weise, ob ihm Nahrung zugeführt wird oder nicht. Es wird in jedem Falle Zelleiweiß abgenutzt und gelangt so zum Abbau. Das betrifft ebensowohl wie alle anderen auch die aromatischen Bausteine des Eiweißmoleküls, aus denen, wie schon erwähnt wurde und wie später noch bewiesen werden wird, die Homogentisinsäure herstammt. Mittelbach[101]) fand im Hunger eine Homogentisinsäureausscheidung von 2,57 g. In diesem Falle ist der Quotient H : N nicht bestimmt worden; es ist aber kein Grund, anzunehmen, daß er nicht, ebenso wie die Homogentisinsäureausscheidung, konstant blieb, da wir ja wissen, daß im Hunger die Gesamtstickstoffausscheidung nur innerhalb sehr geringer Grenzen schwankt: der nur von seinem eigenen Eiweiß zehrende Körper kommt mit dem Minimum aus, und der Stickstoff des Harns ist durch unverwertbare Eiweißbestandteile aus der Nahrung nicht belastet.

Das Bild ändert sich nicht, wenn die Versuchsperson nur mit Kohlenhydraten und Fett ernährt wird, wie Versuche von Langstein und Meyer[91]) und von Grutterink[74]) zeigen. Auch in diesen Fällen erfolgt die Bildung der Homogentisinsäure lediglich aus dem Zelleiweiß, ebenso entspricht der Stickstoff des Harns nur dem Stickstoff der Eiweißsubstanzen der Körperzellen. Irgendwelche Anzeichen, die auf eine Synthese von Eiweiß aus den zugeführten Kohlenhydraten und Fetten schließen lassen, erwähnen die genannten Autoren nicht. Möglicherweise wäre aber der Versuch am Alkaptonuriker geeignet, über die Synthese von Eiweiß aus stickstoffreien Nahrungsmitteln Aufschlüsse zu geben.

Die Homogentisinsäureausscheidung, die Ausscheidung des Harnstickstoffs, das Verhältnis zwischen beiden ändert sich nun wesentlich, wenn man dem Alkaptonuriker Eiweiß zuführt. Wie ich schon erwähnte, stammt der Stickstoff des Harns, ebenso wie die Homogentisin-

säure in erster Linie aus dem Eiweiß der Körperzellen. Wir stellen uns vor, daß funktionsunfähig gewordene Teile des Zelleiweißes zum Abbau gelangen, daß diese Abbauprodukte unter Bildung von Wärme bis zu den Endprodukten, vor allen Dingen dem Harnstoff, verändert werden; dieser bildet den integrierenden Teil des Harnstickstoffs. Wird dem Körper Nahrungseiweiß zugeführt, so unterliegt dieses zunächst den bekannten Spaltungen im Magendarmkanal, wobei die Urbausteine des Eiweißmoleküls, die Aminosäuren, in manchen Fällen vielleicht peptidartig gebundene Kombinationen solcher resultieren. Nach der besonders von Abderhalden propagierten Anschauung findet in der Darmwand eine Synthese statt; der Körper bildet aus den ihm zur Verfügung stehenden Aminosäuren einen neuen Eiweißkörper, das allgemeine Körpereiweiß. Wie eine Reihe von Versuchen gezeigt hat, hat dieses Körpereiweiß, als das wir den Bluteiweißkörper ansehen müssen, eine konstante Zusammensetzung, unabhängig von der Art des zugeführten Nahrungseiweißes. Emil Fischer und seine Schule, darunter in erster Linie Abderhalden mit einer großen Anzahl Mitarbeiter, hat nach dem von Fischer angegebenen Esterverfahren eine große Menge von Eiweißkörpern auf ihren Gehalt an den verschiedenen Aminosäuren analysiert. Es zeigte sich dabei, daß qualitativ weitgehende Analogie zwischen diesen Eiweißkörpern besteht. Alle enthalten sie in letztem Sinne in der Hauptsache die gleichen Aminosäuren. Quantitativ bestehen jedoch sehr durchgreifende Unterschiede. Nicht zwei der vielen untersuchten Proteine sind einander völlig gleich; bei den meisten fehlt eine oder die andere Aminosäure völlig, außerdem bestehen in der Menge der einzelnen Komponenten zum Teil gewaltige Differenzen. Als regelmäßige Bestandteile des Proteinmoleküls sind nach Fischer und Abderhalden[48]) lediglich α-Pyrrolidincarbonsäure, Alanin und Phenylalanin anzusehen. Der Organismus kann in der Regel das ihm dargebotene Nahrungseiweiß nur partiell verwerten. Enthält der dargebotene Nahrungsstoff Aminosäuren, die in dem Körpereiweiß des Individuums nicht enthalten sind, so werden diese gewissermaßen als Schlacken abfallen, da sie für den Aufbau des Organismus nicht verwertet werden können, und, da andererseits eine Ablagerung von Eiweißsubstanzen, wie wir sie für das Fett und die Kohlenhydrate kennen, nicht existiert, so werden diese Eiweißbestandteile direkt zur Verbrennung kommen, und der aus ihnen am letzten Ende gebildete Harnstoff wird den Stickstoff des Harns vermehren. Ein ähnlicher Fall tritt ein, wenn das Nahrungseiweiß einen im Körpereiweiß in großer Menge vorkommenden Bestandteil nur in geringer Qualität oder gar nicht enthält. Dann wird der Nahrungsstoff für den Organismus gar nicht, bzw. nur in sehr geringen Mengen verwertbar sein: es werden große Mengen von unverwertbaren stickstoffhaltigen Substanzen der direkten Verbrennung anheimfallen, so daß der Stickstoff des Harns sehr erheblich ansteigt. Den direkten Beweis dafür, daß der Stickstoffgehalt des Harns aus zwei Komponenten besteht, dem Stickstoff aus dem zerfallenen Zelleiweiß, den wir bei Fernhaltung von Nahrung, also im Hunger, bestimmen, und dem Stickstoff der unverwertbaren Eiweißbestandteile

der Nahrung, hat Michaud[100]) erbracht. In seinen Versuchen, die freilich nach Angaben von Frank und Schittenhelm nur mit Einschränkung gültig sind, steigt der Harnstickstoff nicht gegenüber dem im Hunger ausgeschiedenen, wenn man ein Tier mit seinem arteigenen Eiweiß ernährt. Bei Verfütterung von Hundeorganen an Hunde blieb der Harnstickstoff auf derselben Höhe wie im Hunger. Dem Tiere wurde durch diese Art der Nahrung eine Auslese erspart. Es bekam die Nahrung in der wenigstens annähernd für seinen Bedarf günstigsten Zusammensetzung, so daß in meßbarer Menge Schlacken, die den Harnstickstoff vermehren konnten, nicht abfielen. Übrigens erscheint nach diesen Ergebnissen die Anthropophagie der Kannibalen äußerst rationell.

Aus diesen Darlegungen ergibt sich ohne weiteres, daß bei einer bestimmten Eiweißkost der Gesamtstickstoff des Harns sich gleichbleiben muß.

Wie wir oben sahen, ist auch die Homogentisinsäureausscheidung im Hunger konstant, und es wurde bald beobachtet, daß sie im Gegensatz zur Fett- oder Kohlenhydratnahrung nach Zuführung von Proteinen stieg. Wolkow und Baumann[139]) konnten nachweisen, daß diese Steigerung der Alkaptonausscheidung durch das Tyrosin bedingt sei. Langstein und Meyer[91]) prüften in Verfolg der Befunde der ebengenannten Autoren, ob sich die gesamte Vermehrung der Homogentisinsäure im Harn durch das Tyrosin des Eiweißes völlig erklären lasse, und sie fanden, daß die Homogentisinsäureausscheidung größer war, als dem in den Eiweißkörpern vorhandenen Tyrosin entsprach. Wie sie feststellten, kommt für die Alkaptonbildung noch der andere aromatische Eiweißbaustein, das l-Phenylalanin, in Betracht. Es findet sich auch in diesem Falle eine Bestätigung des durch eine große Reihe von Beispielen belegten Naturgesetzes. Der Abbau im Organismus erfolgt scheinbar ausnahmslos durch Fermente. Wie Fischer und Abderhalden[48]) festgestellt haben, und wie es seitdem von zahlreichen Nachuntersuchern gesichert worden ist, bauen die Fermente nur solche Komplexe ab, die aus Aminosäuren bestehen, wie sie sich in der Natur selbst vorfinden. Andererseits vermag der Organismus mit Aminosäuren, die nicht natürlich vorkommen, nichts anzufangen. Das natürliche l-Tyrosin und das natürliche l-Phenylalanin werden vom Organismus glatt abgebaut, von dem des Alkaptonurikers also zu Homogentisinsäure verändert. Nach Falta und Langstein[46]) werden von l-Phenylalanin 89,3 Proz. als Homogentisinsäure ausgeschieden; reicht man aber dl-Phenylalanin, so kann der Organismus nur die eine Komponente, also ungefähr die Hälfte, ausnutzen und in Homogentisinsäure umsetzen. Mit dieser Anschauung harmonieren freilich nicht andere Angaben, nach denen auch d-Phenylalanin ebenso verwendet wird. Isomere Körper verhalten sich im Stoffwechsel natürlich ganz verschieden, so z. B. die p-Oxyphenylaminopropionsäure (Tyrosin) einerseits und die o- und m-Verbindungen andrerseits. Die Homogentisinsäureausscheidung wird sich also völlig nach dem Gehalt an l-Tyrosin und l-Phenylalanin in den zu-

geführten Nahrungsmitteln richten. Es gelten hierfür sinngemäß die oben gemachten Ausführungen. Die Menge dieser Aminosäuren, soweit sie lediglich zum Ersatz verbrauchten Zelleiweißes dient, wird naturgemäß auf die Menge der Alkaptonsäure ohne Einfluß sein, dagegen werden sie, wenn sie als für den Zellersatz unbrauchbare „Schlacken" zum Abbau gelangen, die Menge der Homogentisinsäure erheblich vermehren. Es liegt auf der Hand, daß ein an diesen Säuren reicher Eiweißkörper die Homogentisinsäure prozentual in viel höherem Maße vermehren wird als den Gesamtstickstoff, für den der Zuwachs erheblich weniger ins Gewicht fällt. Daraus ergibt sich ohne weiteres, daß bei Zuführung einer an aromatischen Bausteinen reichen Nahrung der Quotient H : N erheblich ansteigen wird. Als weitere Folge ergibt sich, daß bei einer gleichen Eiweißkost der Quotient H : N konstant bleibt. Das gleiche, was für die Eiweißkörper gilt, gilt natürlich auch für Polypeptide und andere Derivate mit einem Gehalt aromatischer Aminosäuren. Abderhalden, Bloch und Rona[3]) haben an einen Alkaptonuriker eine große Reihe solcher Polypeptide verfüttert und konnten stets nachweisen, daß in dem den aromatischen Komponenten entsprechenden Ausmaße Homogentisinsäure gebildet wurde. Das gleiche gilt für Tyrosinfettsäureverbindungen, die Abderhalden und Massini[6]) einem Alkaptonuriker reichten. Das Eintreten von Jod oder Brom in den Tyrosinkomplex hinderte den Abbau.

Entsprechend seinem hohen Gehalt an aromatischen Bausteinen liefert das Casein sehr viel Alkapton und daher einen hohen Quotienten H : N; es folgen das Fibrin, das Hämoglobin, das Serumalbumin, das Serumglobulin. Das Eieralbumin liefert nur sehr wenig Alkapton (vgl. Tabelle I).

Über die aus den verschiedenen Eiweißkörpern gewonnenen Homogentisinsäuremengen gibt nachfolgende, der Arbeit von Falta[44]) entnommene Tabelle Auskunft.

Tabelle I.

Eiweißkörper	Der Normalnahrung superponierte Menge g	Dadurch bedingte Vermehrung der N-Ausscheidung g	Vermehrung der Homogentisinsäure-Ausscheidung g	H : N	Aus 100 g Eiweiß bildet sich Homogentisinsäure g	Berechnete Zahl
Casein	60	7,75	4,22	54,6 : 100	8,7	7,23
	80	10,81	5,58	51,6 : 100	8,3	
Fibrin	50	4?	2?	50? : 100	8,0?	—
	82	11,52	5,94	51,0 : 100	8,26	
Oxyhämoglobin	82	8,45	3,71	43,9 : 100	7,0	5,5
Blutglobulin	50	7,42	2,85	37,1 : 100	5,93	—
	80	11,34	4,06	35,8 : 100	5,73	
Serumalbumin	50	7,5?	3,0?	40? : 100	6,4?	5,0
	82	10,11	3,51	34,7 : 100	5,5	
Ovalbumin	80	10,42	2,56	24,7 : 100	3,7	2,5
	82	11,39	2,37	21,0 : 100	3,15	
Lecin	—	—	—	—	—	2,5

Beim Vergleichen des Quotienten H:N bei verschiedenen Alkaptonurikern und in verschiedenen Perioden muß demnach auf eine gleichbleibende Kost geachtet werden. Unter diesen Verhältnissen ist der Quotient meistens konstant, wie beifolgende, von Fromherz[53]) zusammengestellte Tabelle zeigt.

Tabelle II.

	H:N (N = 100)	
	Bestimmung mit 3 proz. Ammoniak	Bestimmung mit 10 proz. Ammoniak
1. Fall Langstein und Meyer		
a) Nach Langstein und Meyer (1903)	44,0	—
b) „ Langstein und Falta (1903)	40,33	—
c) „ Neubauer und Falta (28. IX. bis 30. X. 02)		
Mittel aus 10 Tagen	43,3	—
(3. V. bis 12. VII. 03)		
Mittel aus 24 untersuchten Tagen	39,6	—
(17. bis 27. IV. 04)		
Mittel aus 10 Tagen	33,9	—
d) Nach Falta	43,0	—
e) „ Abderhalden, Bloch und Rona (1907)		
Versuchstag 1 bis 5	—	47,2
„ 14 „ 21	—	53,8
„ 43 „ 49	—	57,1
2. Fall Schumm	44,0	—
3. „ Garrod-Voelker I	40,0	—
4. „ Garrod-Voelker II	49,6	—
Derselbe Fall später	46,5	52,3
5. Fall Garrod III	—	44,9
6. „ Rostoski-Abderhalden (1907) Versuchstag 2 bis 4		
Mittel aus 3 Tagen (1906)	37,2	
Versuchstag 6. bis 13. VI. 1906		
Mittel aus 8 Tagen	25,2	
7. Fall Groß und Allard	—	70,0
8. „ D. Gerhard	47,0	
9. „ Fromherz II		
September 1907	42,01	—
November 1907	—	46,05
10. Fall Zimper	—	92,0

Unter Umständen scheinen, wie der eine Versuch von Rostoski-Abderhalden[3]) und der zunächst von Langstein und Meyer[91]), dann von Neubauer und Falta[106]) untersuchte Patient zeigen, Ausnahmen vorzukommen, indem der betreffende Alkaptonuriker scheinbar nicht alle aromatischen Bausteine in Homogentisinsäure umsetzt, die Stoffwechselstörung im Gegensatz zu der Regel also keine totale ist.

Die Tatsache, die wir schon wiederholt mit anderen Worten erörterten, daß die Homogentisinsäurebildung nicht der Eiweißzufuhr, sondern der Eiweißverbrennung parallel geht, findet noch eine direkte Bestätigung in einem Versuche von Falta[44,45]), der den Quotienten H:N nach einer Karenzzeit und nach einem Aderlaß untersuchte und

ihn in beiden Fällen gleich fand. Bei der Neubildung von Körpereiweiß geht also mit der Retention von Stickstoff eine Verminderung der Ausscheidung von Alkaptonsäure einher.

Noch nicht ganz geklärt ist die Frage, wie sich die zeitlichen Verhältnisse betreffs der Ausscheidung von Homogentisinsäure und Gesamtstickstoff nach Eiweißnahrung stellen. Langstein und Meyer[91]) und ebenso Mittelbach[101]) fanden, daß auf Eiweißnahrung die Homogentisinsäureausscheidung schnell ansteigt und schnell wieder abfällt, während die Stickstoffausscheidung protrahiert ist. Diesem Befunde hat sich Falta[44]) im wesentlichen angeschlossen, er macht aber den Vorbehalt, daß bei den verschiedenen Eiweißkörpern ein verschiedenes Verhalten Platz greift. Im Gegensatz hierzu haben sich Groß und Allard[73]) ausgesprochen; sie konnten ein explosionsartiges Ansteigen und Abfallen der Homogentisinsäureausscheidung mit der Nahrung nicht beobachten. Bei ihrem Fall ebenso wie bei dem von Garrod fand sich keine meßbare Differenz zwischen der Schnelligkeit der Ausscheidung der Homogentisinsäure und des Gesamtstickstoffs.

Von experimentellen Beobachtungen ausgehend, ist wohl anzunehmen, daß die von den zuerst genannten Autoren gemachte Angabe des schnellen Ansteigens und Abfallens der Homogentisinsäure zu Recht besteht. Nach den Untersuchungen von Fischer und Abderhalden[47]) sowie von Abderhalden und seinen Mitarbeitern[9]) findet die Abspaltung der einzelnen Aminosäuren aus dem Eiweißmolekül verschieden schnell statt. Wie unter anderem Verdauungs- und Resorptionsversuche an Hunden, denen an verschiedenen Teilen des Darms Fisteln angelegt waren, ergaben, wird Tyrosin schon außerordentlich früh aus dem Speisebrei abgespalten. Es kommt demgemäß auch sehr schnell zur Resorption, und man kann sich wohl erklären, daß aus stark tyrosinhaltigen Eiweißsubstanzen die Homogentisinsäurebildung sehr schnell einsetzt, um schnell wieder abzuklingen. Daß die Ausscheidung an Gesamtstickstoff dadurch nicht wesentlich beeinflußt wird, liegt einfach daran, daß der Tyrosinstickstoff nur einen ziemlich geringen Teil des Gesamtstickstoffs ausmacht. Anders wie das Tyrosin verhält sich das Phenylalanin, das erheblich schwerer abgespalten wird. Ist der aromatische Baustein des betreffenden Eiweißkörpers also Phenylalanin, so wird die Homogentisinsäureausscheidung der Ausscheidung des der betreffenden Nahrung entsprechenden Gesamtstickstoffs zeitlich nicht vorangehen. Enthält endlich der Eiweißkörper beide aromatischen Bestandteile, so dürfte sich das Verhältnis der zeitlichen Ausscheidung von Homogentisinsäure und Gesamtstickstoff nach den Mengen dieser Aminosäuren richten. Eine experimentelle Prüfung dieser Hypothese wäre dringend erwünscht.

Theorien der Homogentisinsäurebildung.

Nachdem festgestellt worden war, daß das Eiweiß und speziell seine aromatischen Bestandteile bei ihrem Abbau Homogentisinsäure

liefern, ergab sich die Frage, auf welche Art und an welchem Orte des Körpers diese Veränderungen vor sich gehen. Wenn wir die Formeln des Tyrosins und der Homogentisinsäure nebeneinander betrachten,

```
      OH
      |
      C
  HC⁄   \CH
  HC\   ⁄CH
      C
      |
     CH2
      |
     CH—NH2
      |
     COOH
   Tyrosin
```

```
          H
          C
  OH—C      \CH
     HC\   ⁄C—OH
          C
          |
         CH2
          |
        COOH
  Homogentisinsäure
```

so sieht man, daß bei der Bildung der Homogentisinsäure zweierlei Umwandlungen vor sich gehen müssen: zunächst muß eine Verkürzung der Seitenkette eintreten, und dann muß in den Kern ein zweites Hydroxyl eintreten, und die vorhandene Hydroxylgruppe muß ihren Platz verändern. Bei Phenylalanin müssen zwei Hydroxylgruppen in p-Stellung in den Kern eintreten. Chemische Analoga waren damals nicht bekannt, und so glaubte Baumann[17]), daß diese eigenartige Umwandlung auf Bakterien zurückzuführen sei, deren Tätigkeit er als nächstliegend in den Darm verlegte. Er dachte sich, daß zunächst die Hydroxylgruppe des Tyrosins reduziert würde, und daß dann ähnlich wie bei der Bildung des Hydrochinons aus Benzol eine doppelte Hydroxylierung des Benzolkerns erfolgen würde. Daneben mußte selbstverständlich die Veränderung in der Seitenkette platzgreifen.

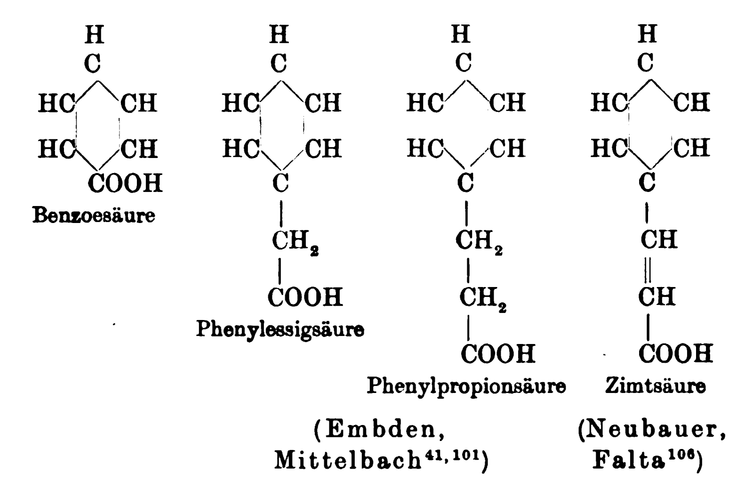
Das Unwahrscheinliche einer solchen Erklärung wurde immer offenbarer, je mehr man sich mit der Frage beschäftigte. Der erste Einwand, der dagegen gemacht wurde, war der, daß in den Faeces niemals Homogentisinsäure gefunden wurde, ebensowenig ein H-bildendes Ferment. Bald konnte auch Embden[40, 41]) nachweisen, daß eine Verminderung der Homogentisinsäurebildung durch Darmdesinfizientien nicht hervorgerufen wurde, was doch hätte erfolgen müssen, wenn irgendwelche Darmbakterien an der Umsetzung beteiligt wären. Gegen obige Theorie sprachen ferner die schon früher erwähnten Versuche von Mittelbach[101]), daß die Homogentisinsäureausscheidung auch im Hunger weitergeht, ferner die Beobachtung, daß der Organismus des Alkaptonurikers seinen Bestand an Tyrosin und Phenylalanin zähe festhält. Würde wirklich das Tyrosin im Magendarmkanal des Alkaptonurikers zu Homogentisinsäure abgebaut werden, so würden dem Organismus diese Stoffe für den Wiederaufbau seiner Zellen entzogen werden. Eine Verarmung des Organismus an diesen Bestandteilen, nach der man gefahndet hat, und

deren Nichtvorhandensein[4]) man als Beweis gegen die Baumannsche Theorie benutzt hat, wäre in der Tat nicht zu erwarten gewesen. Nach den oben entwickelten Begriffen muß der Organismus die sämtlichen Bausteine seines Körpereiweißes wieder ersetzen, und ich habe oben ausgeführt, daß dieser Ersatz sich nach dem Gesetz des Minimums regelt: der Organismus kann von den ihm dargebotenen Eiweißbausteinen nur so viel verwerten, als sie im Verhältnis zu der in geringster Menge vorhandenen Aminosäure im Nahrungsgemisch enthalten sind, berechnet auf das prozentische Verhältnis im Körpereiweiß. Das Abfangen der aromatischen Bausteine durch irgendwelche Bakterien im Darm des Alkaptonurikers würde demnach nicht nur eine Verarmung des Organismus an diesen Aminosäuren zur Folge haben, sondern es würde weit schwerere Konsequenzen zeitigen. Es ist dies der speziellste Fall des Gesetzes des Minimums; fehlt ein oder der andere notwendige Baustein aus der Nahrung, so ist der Organismus nicht imstande, das Nahrungseiweißgemisch überhaupt zu verwenden. Abderhalden[9]) hat das sehr eklatant zeigen können, indem er einen Hund zunächst mit abgebautem Casein fütterte und ihn damit in Stickstoffgleichgewicht brachte. Entfernte er aus diesem Nahrungsgemisch einen essentiellen Baustein, das Tryptophan, so wurde die Stickstoffbilanz sofort negativ. Das gleiche würde beim Alkaptonuriker nach der Baumannschen Hypothese eintreten müssen; der Organismus, dem essentielle Eiweißbausteine, zu denen vor allen nach den Erfahrungen von Fischer und Abderhalden[48]) das Phenylalanin gehört, vorenthalten werden, kann sich nicht erhalten und muß zugrunde gehen. Gegen diese Erfahrungen spricht nicht der Befund von Kraus[88]), der bei der Maus eine Verarmung an Leucin, eine „Abartung des chemischen Typus“ im Phlorizindiabetes beobachtete. Den letzten Beweis endlich, daß es sich um eine Mikrobentätigkeit im Darm nicht handeln kann, haben Abderhalden, Bloch und Rona[3]) dadurch erbracht, daß sie nach subcutaner Injektion von Homogentisinsäurebildnern die Vermehrung der Homogentisinsäure im Harn nachwiesen.

Man muß demnach die Bildung der Homogentisinsäure in die Gewebe verlegen. Die Anomalie hat, wie sich auch aus dem vorhergehenden ergibt, keinen Einfluß auf die Assimilation und Resorption der zugeführten Eiweißbausteine. Der Organismus ergänzt seine Verluste auch beim Alkaptonuriker in durchaus regelrechter Weise. Das Abweichende kann demnach lediglich im Abbau liegen. Es fragt sich, wie dieser erfolgt. Man hat darüber eine Reihe von Hypothesen aufgestellt und zur Prüfung dieser eine große Anzahl aromatischer Körper daraufhin geprüft, ob sie beim Alkaptonuriker in Homogentisinsäure übergehen, um so ein Bild des Abbaus zu erhalten. Die nachfolgende Übersicht gibt die bei diesen Prüfungen erhaltenen Resultate, die wegen ihrer Wichtigkeit für den Eiweißstoffwechsel überhaupt, ausführlich, unter Angabe der Konstitutionsformeln, wiedergegeben sind.

I. Im Kern nicht substituierte Säuren.

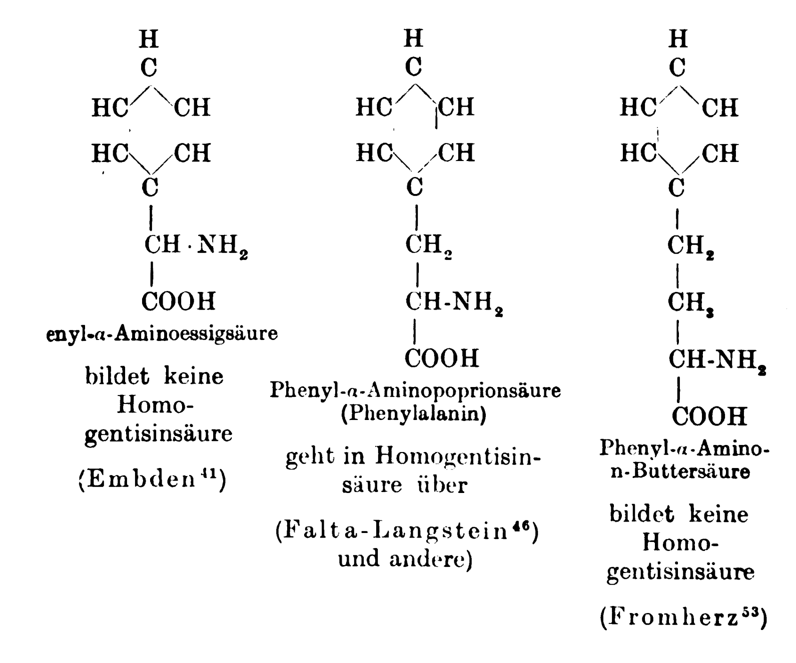
a) In der Seitenkette nicht substituiert.



Diese gehen sämtlich nicht in Homogentisinsäure über.

b) In der Seitenkette substituierte Säuren.

α) in *α*-Stellung zu Carboxyl substituiert.



H
C
HC⁄ ⁀ \CH
HC\ ⁄CH
C
|
CH_2
|
CH·OH
|
COOH

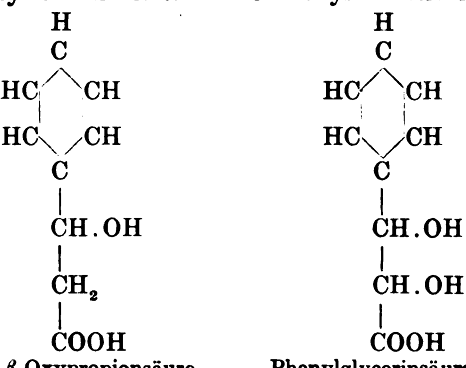
Phenyl-α-Oxypropionsäure
(Phenyl-α-Milchsäure)
bildet Homogentisinsäure
(Neubauer-Falta[106])

H
C
HC⁄ \CH
HC\ ⁄CH
C
|
CH_2
|
CO
|
COOH

Phenyl-α-Ketopropionsäure
(Phenylbrenztraubensäure)
bildet Homogentisinsäure
(Neubauer-Falta[106])

β) In β-Stellung zum Carboxyl substituiert.

In α- und β-Stellung zu Carboxyl substituiert.

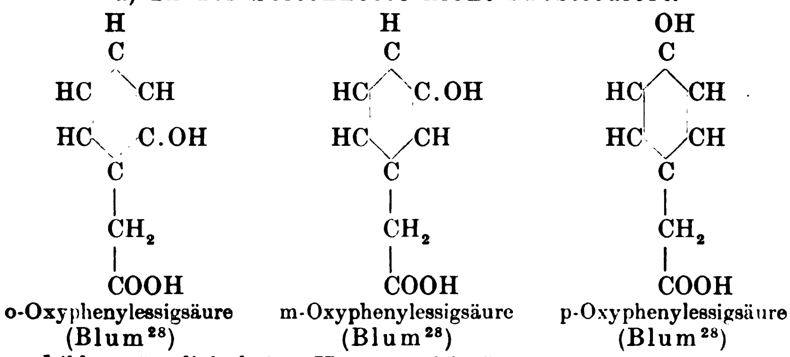


Phenyl-β-Oxypropionsäure
(Phenyl-β-Milchsäure)
geht nicht in Homogentisinsäure über
(Neubauer-Falta[106])

Phenylglycerinsäure
geht nicht in Homogentisinsäure über
(Neubauer-Falta[106])

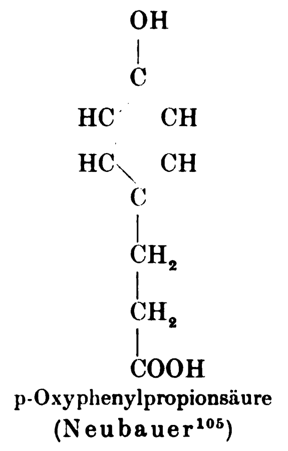
II. Im Kern einfach hydroxylierte Säuren (Monophenolsäuren).

a) In der Seitenkette nicht substituiert.



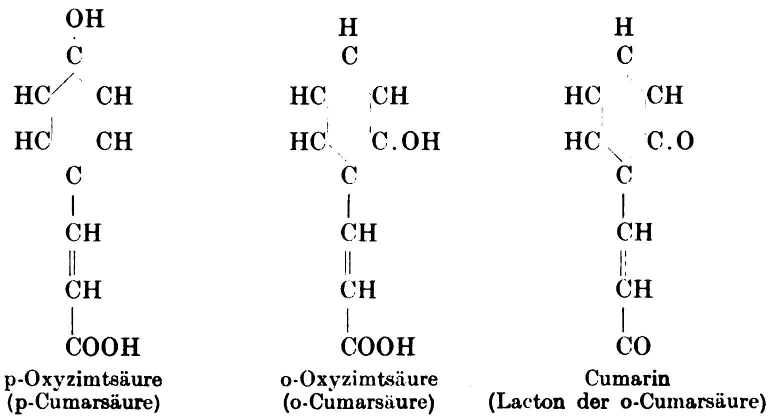
o-Oxyphenylessigsäure (Blum[28]) m-Oxyphenylessigsäure (Blum[28]) p-Oxyphenylessigsäure (Blum[28])

Diese bilden sämtlich keine Homogentisinsäure.



p-Oxyphenylpropionsäure
(Neubauer[105])

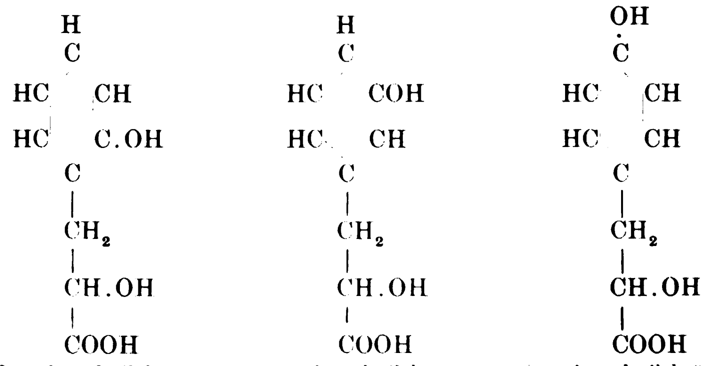
geht nicht in Homogentisinsäure über.



p-Oxyzimtsäure (p-Cumarsäure) | o-Oxyzimtsäure (o-Cumarsäure) | Cumarin (Lacton der o-Cumarsäure)

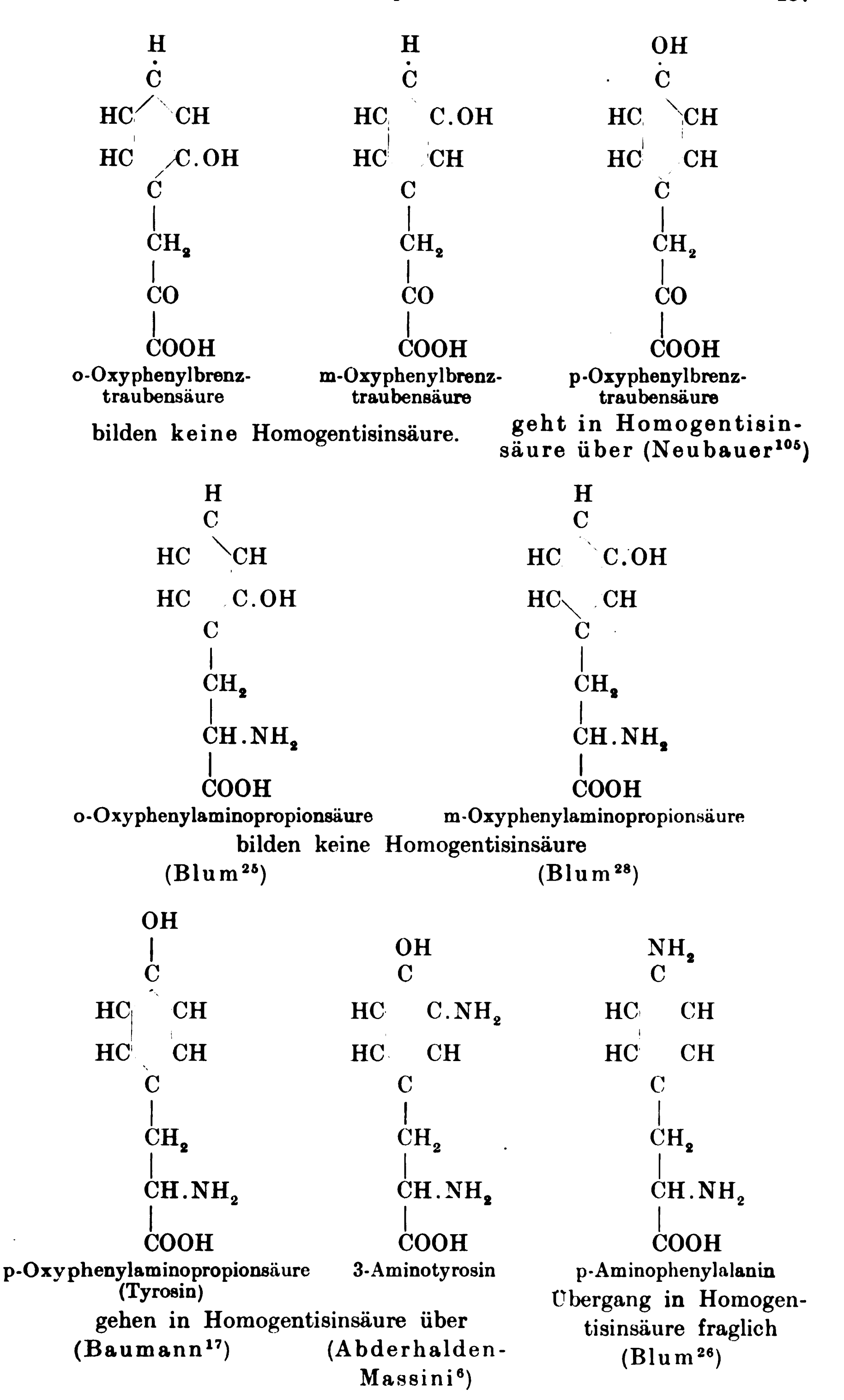
bilden nach Neubauer und Falta[106]) sämtlich keine Homogentisinsäure.

b) In der Seitenkette substituierte Monophenolsäuren.



o-Oxyphenylmilchsäure m-Oxyphenylmilchsäure p-Oxyphenylmilchsäure

bilden sämtlich keine Homogentisinsäure.



o-Oxyphenylbrenztraubensäure — m-Oxyphenylbrenztraubensäure — p-Oxyphenylbrenztraubensäure

bilden keine Homogentisinsäure. — geht in Homogentisinsäure über (Neubauer[105])

o-Oxyphenylaminopropionsäure — m-Oxyphenylaminopropionsäure

bilden keine Homogentisinsäure

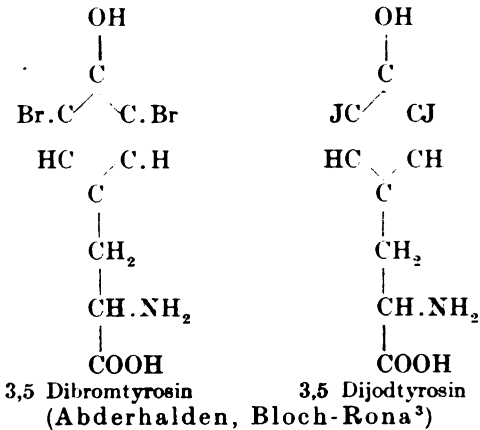
(Blum[25]) — (Blum[28])

p-Oxyphenylaminopropionsäure (Tyrosin) — 3-Aminotyrosin — p-Aminophenylalanin

gehen in Homogentisinsäure über

(Baumann[17]) — (Abderhalden-Massini[6])

Übergang in Homogentisinsäure fraglich (Blum[26])



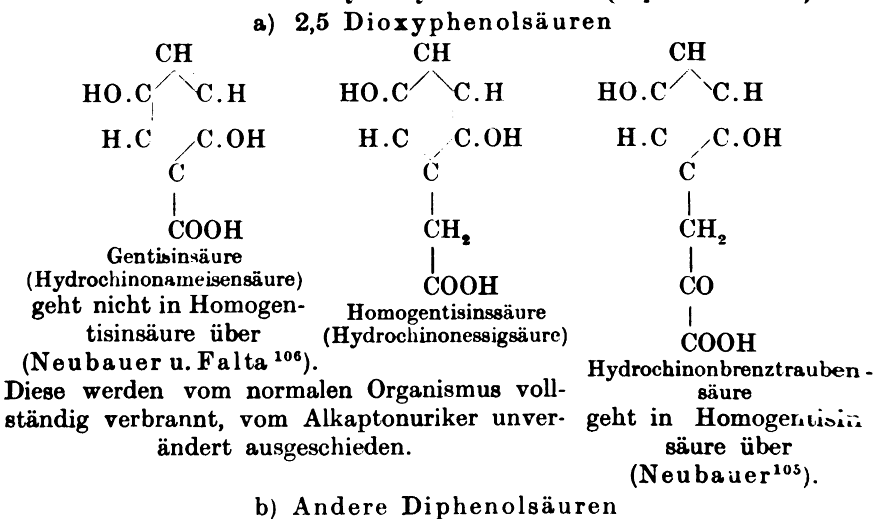
3,5 Dibromtyrosin 3,5 Dijodtyrosin

(**Abderhalden, Bloch-Rona**[3])

werden nicht in Homogentisinsäure übergeführt.

III. Im Kern zweimal hydroxylierte Säuren (Diphenolsäuren).

a) 2,5 Dioxyphenolsäuren



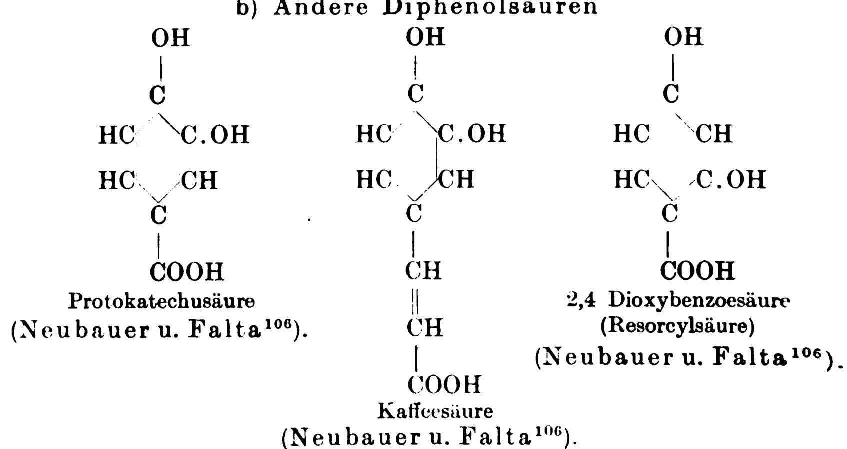
Gentisinsäure (Hydrochinonameisensäure) geht nicht in Homogentisinsäure über (**Neubauer u. Falta**[106]).

Homogentisinssäure (Hydrochinonessigsäure)

Hydrochinonbrenztraubensäure geht in Homogentisinsäure über (**Neubauer**[105]).

Diese werden vom normalen Organismus vollständig verbrannt, vom Alkaptonuriker unverändert ausgeschieden.

b) Andere Diphenolsäuren



Protokatechusäure (**Neubauer u. Falta**[106]).

Kaffeesäure (**Neubauer u. Falta**[106]).

2,4 Dioxybenzoesäure (Resorcylsäure) (**Neubauer u. Falta**[106]).

Diese werden vom Alkaptonuriker wie vom Normalen unverändert ausgeschieden.

IV. Im Kern dreimal hydroxylierte Säuren (Triphenolsäuren).

```
        OH
        |
        C
  HO.C     C.OH
   HC\    /CH
        C
        |
       COOH
```

3,4,5 Trioxybenzoesäure, Gallussäure
(Mörner).

Sie wird auch vom Gesunden nicht völlig abgebaut; über ihr Verhalten bei der Alkaptonurie bestehen keine Untersuchungen.

V. Andere Substanzen.

```
       H   H
       C C N
  HC          CH
  HC\     C   C
      C       |
      H      CH2
              |
             CH.NH2
              |
             COOH
```

β-Indyl-α-Aminopropionsäure
(Tryptophan)

geht nicht in Homogentisinsäure über
(Neubauer[105]).

Aus der vorstehenden Übersicht ergibt sich, daß die Homogentisinsäure bildenden Stoffe ganz bestimmte Anforderungen erfüllen müssen. Zunächst haben sich bisher nur aromatische Säuren als Homogentisinsäurebildner erwiesen. Diese Säuren müssen eine dreigliedrige Seitenkette besitzen, die in α-Stellung zum Carboxyl substituiert sein muß, und zwar entweder durch OH, O oder NH_2. Der Benzolkern selbst muß entweder unverändert sein; ist ein Substituent vorhanden, so muß dieser in p-Stellung zur Seitenkette (wie beim natürlichen Tyrosin) stehen; sind zwei Substituenten vorhanden, so müssen diese in 2,5-Stellung stehen.

Die erste Hypothese, die unter Benutzung dieser exakten Ergebnisse aufgestellt wurde, war die von Neubauer und Falta[106]), die annahmen, daß aus dem Phenylalanin sich durch oxydative Desamidierung

in der Seitenkette zunächst Phenyl-α-Milchsäure bildet, die ja als Homogentisinsäurebildner auftritt. Daraus sollte durch doppelte Hydroxylierung am Kern die Hydrochinon-α-Milchsäure entstehen, als welche Kirk seine Uroleucinsäure auffaßte und daraus durch Verkürzung der Seitenkette die Homogentisinsäure. Dieser Vorgang würde sich folgendermaßen darstellen:

HO HO
OH OH
CH_2 CH_2 CH_2 CH_2
$CHNH_2$ CH.OH CH.OH COOH
COOH COOH COOH

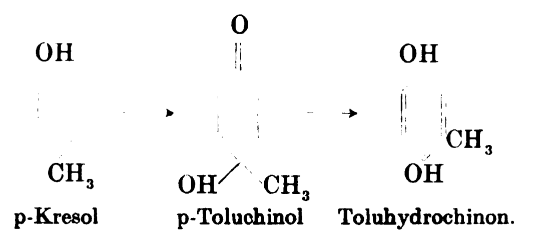
Neubauer selbst ließ diese Hypothese wieder fallen, nachdem er festgestellt hatte, daß die von ihm synthetisch dargestellte Hydrochinon-α-Milchsäure mit der Uroleucinsäure Kirks, deren Existenz bei der Alkaptonurie inzwischen mehr als fraglich geworden war, durchaus nicht übereinstimmte.

Im Jahre 1901 wies Erich Meyer[99]) auf Grund chemischer Analogien auf einen Weg hin, der möglicherweise beim Abbau des Tyrosins zu Homogentisinsäure durchlaufen würde. Bamberger[16]) hat mit seinen Schülern die Umlagerungen studiert, die bei der Umwandlung von Arylhydroxylaminen in Chinone auftreten. Es treten hierbei Imidochinole und Chinole als Zwischenprodukte auf, wie nachfolgendes Beispiel erläutert:

CH_3 OH CH_3 OH CH_3
NH.OH NH O
p. Tolylhydroxylamin Imidotoluchinol Toluchinol

OH CH_3
CH_3 OH
OH
OH
Toluhydrochinon.

Ferner erhielt Bamberger durch Oxydation von p-Kresol mit Caroscher Säure p-Toluchinol, das sich ebenfalls leicht zu Toluhydrochinon umlagert.



Diese Veränderungen zeigen, wie ein Blick auf die Formeln lehrt, eine außerordentliche Ähnlichkeit mit der Umwandlung des Tyrosins in Homogentisinsäure, so daß eine experimentelle Prüfung dieses Problems nahelag.

Anscheinend unabhängig von Erich Meyer hat später E. Friedmann[54]) auf die gleichen Prozesse hingewiesen und daraus folgendes ungefähre Bild des Tyrosinabbaues konstruiert:

OH → O (OH CH_2COOH) → OH, OH, CH_2, COOH

OH
|
CH_2
|
$CHNH_2$
|
COOH

Die Theorie des Abbaus der aromatischen Aminosäuren zu Homogentisinsäure, die die wahrscheinlichste ist, verdanken wir Neubauer[105]). Wie aus der obigen Zusammenstellung folgt, sind die vom Phenylalanin sich ableitende Ketosäure, die Phenylbrenztraubensäure, ebenso wie die entsprechende Oxysäure, die Phenyl-α-Milchsäure, Homogentisinsäurebildner. Andererseits liefert nur die dem Tyrosin entsprechende Ketosäure, die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, nicht aber die p-Oxyphenylmilchsäure Homogentisinsäure. Wenn wir einen einheitlichen Abbau beim Tyrosin und beim Phenylalanin supponieren wollen, so werden wir annehmen, daß aus beiden Aminosäuren zunächst die Ketosäure entsteht. Solche oxydative Desamidierung ist wiederholt beobachtet worden. So stellt sich z. B. der Abbau des Leucins in der ersten Phase folgendermaßen dar:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CH.CH_2.CH(NH_2)COOH$$

$$\downarrow$$

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} > CH.CH_2.CO.COOH$$

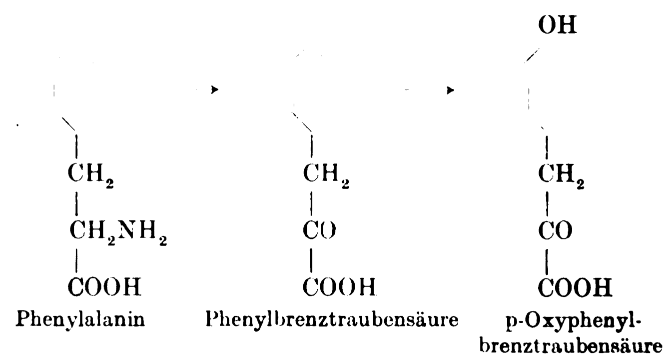
Ähnliche Prozesse sind in ziemlich großer Anzahl gefunden worden. So entsteht aus d, l Phenylglykokoll im Organismus des Hundes und Menschen neben anderen Produkten Phenylglyoxylsäure. Flatow[51]) fand nach Verfütterung von Furfurylalanin Furfurylbrenztraubensäure, nach Darreichung von m-Chlorphenylalanin m-Chlorphenylbrenztraubensäure; die Ketosäure bildete sich dagegen nicht nach Zuführung der entsprechenden Oxysäure, der m-Chlorphenylmilchsäure, so daß wenigstens in diesem Falle eine intermediäre Bildung von Oxysäuren ausscheidet. Wir können demnach auch für das Phenylalanin eine direkte oxydative Desamidierung annehmen, trotzdem in diesem Falle die Oxysäure zu demselben Endprodukt führt als die Ketosäure. Nachdem die Seitenkette so weit verändert ist, tritt nach dem durch die oben geschilderten chemischen Analogien gestützten Modus eine Umwandlung des Kerns ein, die über das Chinol zur Hydrochinonbrenztraubensäure führt. Letztere hat sich wieder experimentell als Bildner von Homogentisinsäure erwiesen. Für die weiter auftretende Umwandlung haben wir eine große Zahl von Analogien. Nach den Versuchen von Embden, Salomon und Schmidt[42]), sowie von Bär und Blum[14]) findet eine Verkürzung der Kohlenstoffkette statt; die Carbonylsäure verliert ihren endständigen Carboxylrest und wird unter Oxydation in die um ein Kohlenstoffatom ärmere Säure umgewandelt. Für das Leucin würde der Vorgang also folgendermaßen erfolgen:

$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> CH.CH_2.CO.COOH$$

$$\downarrow$$

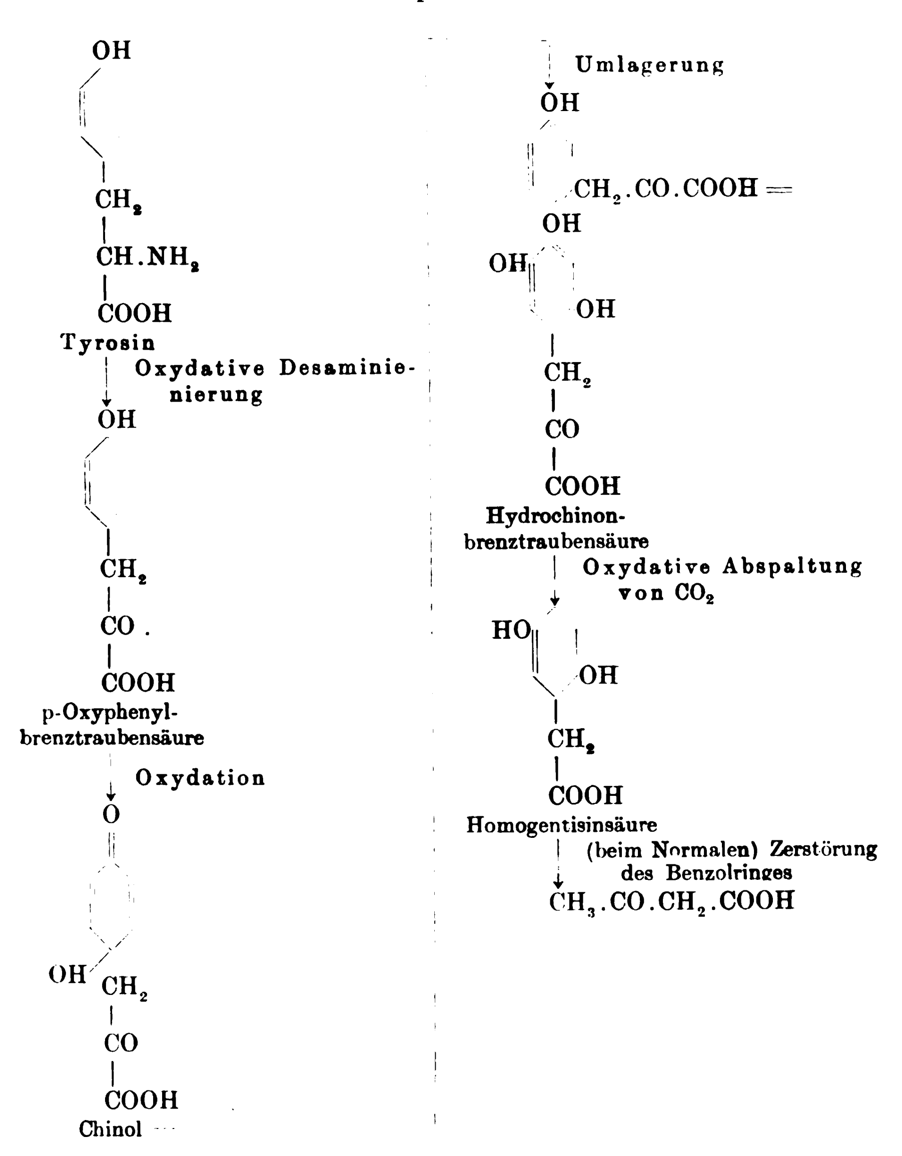
$$\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix} \!\!> CH.CH_2.COOH + CO_2$$

Demnach erfolgt nach der Theorie von Neubauer die Überführung der aromatischen Aminosäuren im Organismus des Alkaptonurikers nach folgendem Schema:



Phenylalanin — Phenylbrenztraubensäure — p-Oxyphenylbrenztraubensäure

Von hier ab weiterer Abbau wie beim Tyrosin.



Es fragt sich nun, ob die Homogentisinsäure auch beim normalen Menschen als intermediäres Stoffwechselprodukt auftritt, bzw. ob der Abbau der aromatischen Eiweißabkömmlinge über die Homogentisinsäure erfolgen muß. Einfacher wäre die letztere Vorstellung, da man dann nur anzunehmen brauchte, daß der Abbau sich beim Normalen und beim Alkaptonuriker auf die gleiche Weise vollzieht und daß der Stoffwechsel des letzteren sich lediglich durch eine Hemmung auf der Stufe der Homogentisinsäure unterscheidet. Von normalen Menschen wird Homogentisinsäure in mäßigen Mengen in der Tat glatt abgebaut. Für einen solchen Prozeß spricht auch die Tatsache, daß sämtliche Stoffe, die Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker liefern, von der

überlebenden Leber des normalen Hundes glatt in Aceton oder Acetessigsäure übergeführt werden, ebenso wie Tyrosin und Phenylalanin. Dieser Abbau erfolgt nach der Annahme von Baer und Blum durch Aufspaltung der Homogentisinsäure zwischen den Kohlenstoffen 1, 2 und 3, 4, so daß vier Kohlenstoffatome zurückbleiben würden, über deren weiteres Schicksal wir nichts wissen. Der Mechanismus wäre also der folgende:

```
        OH
        C
      /1  \
HC6       2C—CH2.COOH                     CO—CH2.COOH
                      — H2O   ——▸
HC5       3CH                             CH3
      \4  /
        C
        |
        OH
```

Neuberg[110]) diskutiert hierfür noch folgenden Abbau, von der Überlegung ausgehend, daß die Oxybenzolderivate öfter nach der tautomeren Diketonformel in folgender Weise reagieren:

```
        CH                    CH2
  HC        C.OH        H2C        CO
                  ——▸
HO.C        CH          OC         CH
        C                     C
        |                     |
        CH2                   CH2
        |                     |
        COOH                  COOH
```

Da die Carbonylgruppen für oxydative Ringsprengungen den günstigsten Angriffsort darstellen, würde eine Spaltung zwischen den Kohlenstoffen 2, 3 und 4, 5 zur Krotonsäure und dann weiter zur Acetessigsäure führen können. Es bleiben auch in diesem Falle vier Kohlenstoffe übrig, über deren weiteren Verbleib wir mit Sicherheit nichts sagen können. Es könnte Bernsteinsäure entstehen, die nach Versuchen von Longo[93]) und Marfori[96]) im Tierkörper verbrannt wird, da nach Zuführung dieser Säure im Harn keine Spur derselben gefunden wird. Der Prozeß verläuft nach dem S. 495 skizzierten Schema.

Die Meinungen darüber, ob Homogentisinsäure ein normales Zwischenprodukt des tierischen Stoffwechsels darstellt, sind jedoch durch diese Tatsachen noch keineswegs geklärt. Einwände gegen diese Theorie stammen von Knoop, Grutterink[74]), sowie von Abderhalden, und diese Einwände werden erst dann als beseitigt gelten können, wenn man Homogentisinsäure als intermediäres Zwischenprodukt wirklich nachgewiesen hat. Die Annahme, daß die Alkaptonurie nur eine Störung in einer gewissen Phase das Abbaus darstellt, hat zweifellos etwas Be-

CH_2 (1), H_2C (6), CO (2), OC (5), CH (3), C (4); OH, H; OH, H

$\longrightarrow CH_3 - CH = CH - COOH$ (Crotonsäure) oder $CH_3 - CH.OH - CH_2 - COOH$ (β-Oxybuttersäure) $\longrightarrow CH_3 - CO - CH_2 - COOH$ (Acetessigsäure)

$CH_2 - COOH$

$\longrightarrow COOH - CH_2 - CH_2 - COOH$ (Bernsteinsäure)

stechendes. Andererseits scheint auf den ersten Blick der geschilderte Abbaumodus etwas kompliziert zu sein. Es wäre jedoch falsch, diese Tatsache als Gegengrund anzuführen, da wir wissen, daß die tierische Zelle mit Leichtigkeit Umsetzungen zu bewirken vermag, die wir mit unseren rein chemischen Methoden nur schwer oder gar nicht nachmachen können.

Neuerdings wendet sich auch Dakin[37a, 137a]) energisch gegen die Annahme, daß die Homogentisinsäure auch als Zwischenglied bei dem Abbau aromatischer Komplexe durch den normalen Organismus auftritt. Er bringt hierfür folgende Gesichtspunkte: Zunächst ist kein Beweis dafür vorhanden, daß Phenylalanin unter normalen Verhältnissen im aromatischen Kern hydroxyliert wird. Nach Injektion von selbst reichlichen Mengen von Phenylalanin findet man im Harn keine phenolähnliche Substanz, Homogentisinsäure oder dergl. Sodann ist die obligatorische intermediäre Bildung einer Chinolform im normalen Organismus aus dem Grunde abzulehnen, weil auch Substanzen, wie p-Methylphenylalanin und p-Methoxyphenylalanin, deren Umwandlung in Chinolderivate chemisch nicht denkbar ist, vom normalen Organismus genau so glatt wie Phenylalanin und Tyrosin oxydiert werden. Ferner gaben die ebengenannten Körper, sowie die ihnen entsprechenden Ketosäuren, p-Methylphenylbrenztraubensäure und p-Methoxyphenylbrenztraubensäure trotz ihrer Unfähigkeit, in Chinolderivate überzugehen, bei Durchblutung der überlebenden Hundeleber Acetessigsäure und Aceton. Dazu kommt, daß auch der Alkaptonuriker Phenylalaninderivate, wie die ebengenannten, glatt verbrennen kann. Also auch bei ihm geht durchaus nicht jeder Abbau aromatischer Komplexe über die Homogentisinsäure. Er kann aromatische Verbindungen glatt verbrennen, unter der Bedingung, daß ihre Umwandlung in Homogentisinsäure ausgeschlossen ist. Es handelt sich also schon bei der Bildung von Homogentisinsäure aus anderen aromatischen Substanzen um einen fehler-

haften Abbau, nicht um ein Stehenbleiben eines sonst normalen Prozesses auf der Stufe der Homogentisinsäure.

Dakin hat ein Schema ausgearbeitet, wie er sich den Abbau des Phenylalanins im normalen Organismus vorstellt. Er nimmt sofort nach der Bildung der Ketosäure eine Ringsprengung an, und weiter, daß aus der supponierten offenen Kette zwei Kohlenstoffatome zur Bildung der Acetessigsäure verwendet werden, während das Kohlenstoffatom der ursprünglichen Carboxylgruppe abgespalten wird. Dieser rein hypothetische Abbau wird durch das nachfolgende Schema erläutert.

```
      COOH              COOH             COOH     CO2
       |                 |                |        |
      CH.NH2             CO               CO      COOH         COOH
       |                 |                |        |            |
      CH2               CH2              CH2      CH2          CH2
       |          →      |         →      |        |            |
       C                 C                C =   → C =    ——→    CO
                                          |        |            |
HC         CH    HC         CH           CH       CH           CH3
                                          ||       ||
HC         CH    HC         CH           CH       CH
                                          |        |
       C                 C               CH       CH
       H                 H                ||       ||
  Phenylalanin     Phenylbrenz-          CH       CH
                   traubensäure           |        |
                                          C =     C =
                                          |        |
                                          H        H
                                         dgl.
                                   offen geschrieben
```

Daß auch Tryptophan vom Alkaptonuriker glatt verbrannt wird, daß man also auch hiernach die Alkaptonurie nicht einfach als Unfähigkeit des Organismus, den Benzolring zu spalten, definieren darf.

Wichtigkeit der Alkaptonurie für die Fragen des Eiweißstoffwechsels.

Sehr wichtig ist die Alkaptonurie für die Erforschung des Eiweißstoffwechsels. Wir haben allen Grund, die Anomalie als eine totale anzusehen, d. h. sämtliche aromatischen Bausteine des Eiweißmoleküls werden vom Alkaptonuriker in Homogentisinsäure übergeführt. Wir haben demnach in ihrer Ausscheidung ein Maß für das Tyrosin und das Phenylalanin. Bestimmen wir nun gleichzeitig den im Harn ausgeschiedenen Gesamtstickstoff, so haben wir zwei Werte, die wir unter verschiedenen Umständen vergleichen können. Wir haben früher gesehen, daß der von Langstein und Meyer eingeführte Quotient H:N bei gleicher Nahrung konstant ist, und daß er durch verschiedene Eiweiß-

kost verschiedene Werte annimmt, je nach der Menge der in dem betreffenden Protein enthaltenen aromatischen Bausteine. Diese Zunahme ist auf eine verhältnismäßig größere Zunahme der Homogentisinsäure im Vergleich zum Gesamtharnstickstoff zurückzuführen. Eine Zunahme fanden Groß und Allard[73]) auch bei Darreichung größerer Dosen von Natriumbicarbonat. In diesem Falle blieb jedoch die Homogentisinsäure konstant, während der Harnstickstoff abnahm, also ein prinzipiell anderes Verhalten, aus dem man zugleich entnehmen kann, daß die Homogentisinsäureausscheidung durch derartige Einflüsse nicht geschädigt wird. Bei der von denselben Autoren festgestellten Zunahme des Quotienten beim Fieber muß ein beschleunigter Zerfall von Zelleiweiß angenommen werden, und ein damit verbundenes starkes Freiwerden von aromatischen Komplexen. Interessante Ergebnisse erhielt Falta[44]) bei Darreichung von halogeniertem Eiweiß an einen Alkaptonuriker. Eine Vermehrung der Homogentisinsäureausscheidung, wie sie nach Darreichung des gleichen genuinen Eiweißkörpers zu verzeichnen war, trat nicht auf. Es gestattet dies den Schluß, der übrigens auch durch andere Untersuchungen erbracht worden ist, daß die Halogene in die aromatischen Komplexe des Eiweißes eintreten. Diese verhalten sich genau so, wie die von Abderhalden und anderen untersuchten Halogenderivate des Tyrosins: ihre Fähigkeit zur Bildung der Homogentisinsäure ist aufgehoben.

Man hat seit dem Beginn der Untersuchungen des Eiweißstoffwechsels diesen mit dem Stickstoffwechsel identifiziert. Diese Lehre dankt ihre Entstehung vor allem der Autorität von Carl Voit. Dieser große Forscher unterschied zwei Arten von Eiweiß, das Nahrungseiweiß, auch zirkulierendes Eiweiß genannt, und das fixe Organeiweiß. Seine Versuche, auf die er diese Theorie stützte, hatten ergeben, daß die Stickstoffausscheidung im Hunger von der Nahrung der vorhergehenden Futter-Tage abhängig ist. War die Stickstoffbilanz bei der Fütterung stark positiv, so schied der Hund im darauffolgenden Hunger erheblich mehr als sonst Stickstoff im Harn aus. Voit schloß daraus, daß das zirkulierende Eiweiß bedeutend schneller abgebaut würde, als das Organeiweiß, und daß eine Superposition des aus beiden Quellen stammenden Stickstoffs stattfindet. Die Beobachtungen sind zweifellos richtig, scheinbar aber nicht ihre Deutung, worauf Abderhalden seit längerer Zeit energisch hinweist. Wir haben durchaus keinen Beweis, daß ein zirkulierendes Eiweiß besteht. Nach den oben entwickelten Anschauungen ist irgendein anderes Eiweiß als das körpereigene im Organismus nicht existenzfähig. Das zugeführte Eiweiß wird vom Magendarmkanal sofort umgemodelt, daß es arteigen wird; wird es parenteral eingeführt, so macht der Organismus, wie Abderhalden und Pincussohn[7,9]) und eine größere Zahl Mitarbeiter gezeigt haben, sofort Blutfermente mobil, die eine Umprägung vornehmen. Einen guten Prüfstein für die Voitsche Theorie bildet die Prüfung am Alkaptonuriker. Abderhalden und Bloch[2]) haben durch reichliche Darreichung von Eiweiß beim Alkaptonuriker eine stark positive Bilanz erzielt. Nach dieser Periode

schwemmten sie den Organismus mit viel Flüssigkeit aus und fanden, daß die Stickstoffausscheidung außerordentlich stark anstieg, während die Homogentisinsäuremenge konstant blieb. Dieser Versuch führt zwingend zu der Folgerung, daß Eiweißstoffwechsel und Stickstoffausscheidung durchaus voneinander verschieden sind. Gingen sie parallel, so müßte verlangt werden, daß auch die Homogentisinsäureausscheidung in gleichen Grenzen anstiege, wie die Ausscheidung des Gesamtstickstoffes. Es ist also kein Eiweiß mehr im Harn als Stickstoff ausgeschieden worden, sondern irgendwelche Bausteine oder für den Organismus nicht verwertbare Schlacken. Das gleiche hat Abderhalden mit Pincussohn[1]) an Versuchen am normalen Hund zeigen können; durch Ausschwemmung eines Hundes mit stark positiver Stickstoffbilanz am ersten Hungertage konnte fast der ganze überschüssige Stickstoff aus dem Körper herausgespült werden, und die Stickstoffbilanz nahm darauf prompt den Charakter beim Hunger an. Diese Versuche dürften entscheidend genug sein, um die Annahme von zweierlei Eiweiß im Organismus endlich fallen zu lassen.

Untersuchungen über das Schicksal des Leims im tierischen Organismus, die Falta[45]) sowie Abderhalden und Bloch[2]) anstellten, ergaben zwar mancherlei interessante Gesichtspunkte, doch keine positiven Resultate. Immerhin ist es wahrscheinlich, daß die vielleicht seltener zur Beobachtung kommende als wirklich seltene Anomalie uns auf dem Gebiet des Eiweißstoffwechsels noch manche Einblicke geben wird.

XII. Die spezifische Diagnostik und die nichtoperative Therapie der bösartigen Geschwülste.

Von

Carl Lewin-Berlin.

Literatur.

A. Urinuntersuchungen.

1. Töpfer, Wiener klin. Wochenschr. 1902.
2. Setti, Riv. Venet. di Scienze med. **16.** 1899. S. 31.
3. Salomon und Saxl, Beitr. zur Carcinomforschung. **2.** 1910. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 13.
4. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12, 38 und 50.
5. Kojo, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1910.
6. Groß und Reh, Med. Klin. 1911. Nr. 20.
7. Ishioka, Ebenda 1911. Nr. 40.
8. Salomon, Saxl und Falk, Ebenda. 1910. Nr. 13.
9. Kaldeck, Wiener med. Wochenschr. 1911. Nr. 26.
10. Pribram, Wien. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 35.
11. Wilenko, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 22.
12. Fuld und Hirayama, Ebenda. 1910. Nr. 23.
13. Ellinger und Scholz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93.**
14. Takeda, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 39.
15. Bieling, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **102.**

B. Magensaftuntersuchungen.

16. Salomon, H., Deutsche med. Wochenschr. 1903. Nr. 31.
17. Siegel, Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 299, 338.
18. Berent und Gutmann, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 28.
19. Reichenstein, Przeglad lekarski 1904.
20. Orlowski, Wratsch 1905.
21. Schittenhelm und Lowes, Zentralbl. f. Stoffwechsel- u. Verdauungskrankh. 1905.
22. Zirkelbach, Arch. f. Verdauungskrankh. **12.** 1906. S. 543.
23. Reicher, Ebenda. **12.** 1906. S. 207.
24. Witte. Zeitschr. f. klin. Med. **65.** S. 30.
25. Goodmann, Arch. f. Verdauungskrankh. **15.** 1910. S. 447.

25a. Yague, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 850.
25b. Schupfer, Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1907. S. 154.
25c. Romano, Ref. Ebenda. 1907. S. 771.

26. Fränkel, Med. Klin. 1910. Nr. 28.
27. Boas, Lehrb. d. Magenkrankh. 1911.
28. Emerson, Arch. f. klin. Med. 1902. Heft 5.
29. Fischer, H., Ebenda. **93.** 1908.
30. Rosenberg, Zeitschr. f. klin. Med. 1906.

31. Neubauer und Fischer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **97** u. **101.** Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 879.
32. Abderhalden, Zeitschr. f. physiol. Chem. **69.** Heft 1.
33. Kuttner und Pulvermacher, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 45.
34. Lyle und Kober, New York Med. Journ. 1910. Juni.
35. Oppenheimer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **101.** S. 293.
36. Pechstein, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 9.
37. Ehrenberg, L., Ebenda 1911. Nr. 16.
38. Boas, Lehrb. d. Magenkrankh. 1911.
39. Hall, Walker, und Scott Williamson, Lancet, 18. März 1911.
40. Weinstein, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1910. S. 11.
41. Ohrl und Schittenhelm, Zentralbl. f. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels. 1910. S. 881.
42. Wolff, W., und Junghans, Berliner klin. Wochenschr. 1911.
43. Barlocco, Ebenda. 1910. Nr. 33.
44. Grafe und Römer, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93.** S. 161; **94.** S. 239; **100.** Heft 5/6.
45. Knez, Inaug.-Diss. Würzburg 1908.
46. Fey und Lefmann, Med. Klin. 1908. Nr. 46.
47. Sisto und Jona, La clin. med. ital. **48.** 1909. S. 282.
48. Livierato, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 38. Zentralbl. f. Bakteriol. Abt. I. **55.** Heft 6.
49. Fabian, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
50. Fränkel, Med. Klin. 1910. Nr. 28.
51. Grafe, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 38.
52. Rose, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **95.**
53. Ohrl und Schittenhelm, loc. cit.
54. Livierato, Riforma med. **26.** Juni 1910. Ref. Schmidts Jahrb. 1911. S. 75.
55. Maragliano, Ebenda. 1906. Nr. 33. Berliner klin. Wochenschr. 1904. S. 724. Il Tomaso 1907 u. 1908. Ref. Boas' Arch. **13.** S. 452.
56. Serafini und Diëz, Giorn. Re. Accad. med. Nr. 3—4. Ref. Fol. Serolog. 1908. S. 253.
57. Santini, Riforma med. 1905. Nr. 12.
58. Livierato, loc. cit.

C. Diagnostik des Blutes.

a) Fermentreaktionen.

59. Müller, E., Deutsch. Arch. f. klin. Med. **91** und **92.**
60. Jochmann, G., Virchows Arch. **194.**
61. Wiens, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **96.** Ergebn. d. wissenschaft. Med. **2.**
62. Klieneberger und Scholz, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **93.**
63. Marcus, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 14.
64. Brieger und Trebing, Ebenda. 1908. Nr. 22 u. 29.
65. Solomon, Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 3.
66. v. Bergmann, Med. Klin. 1909. Nr. 2.
67. — und Bamberg, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
68. — und Kurt Meyer, Ebenda. Nr. 37.
69. Trebing und Disselhors, Ebenda. 1909. Nr. 51.
70. Herzfeld, Ebenda. 1908. Nr. 49.
71. Landois, Ebenda. 1909. Nr. 10.
72. Meyer, Kurt, Ebenda. 1909. Nr. 23 u. 42.
73. Schorlemmer und Selter, Zeitschr. f. klin. Med. **69.**
74. Weinberg und Mello, Soc. de biolog. 30. Okt. 1909. Verhandl. d. II. Internat. Kongr. f. Krebsforschung. Paris 1910.
75. Hort, Brit. Med. Journ. 2. Okt. 1909.
76. Braunstein, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 13. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 11.

77. Carpi, Bioch. e Therap. Sperim. 1909.
78. Launoy, Soc. de biolog. 12. Juli 1909.
79. Satta und Gastaldi, Bioch. e Therap. Sperim. 1910.
80. Weil, Journ. of Amer. Med. Assoc. **52.** S. 407.
81. Poggenpohl, Arch. de méd. exper. et d'Anat. pathol. 1909. S. 657.
82. Bayly, Brit. Med. Journ. 1909. Nr. 23. S. 1220.
83. Torday, Budapesti Orvosi Gjsag 1909. Nr. 35.
84. Brenner, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 9.
85. v. d. Heyde und Krönig, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk. **67.** Heft 1. S. 113.
86. Pinkus, A., Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 51.
87. Orszag und Barcza, Orvosi hetilap 1909. Nr. 34.
88. Brieger, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 7.
89. v. Bergmann und Meyer, loc. cit.
90. Herzfeld, loc. cit.
91. Fürst, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 2.
92. Braunstein, loc. cit.
93. Landois, loc. cit.
94. Eisner, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **1.**
95. Meyer, Kurt, loc. cit.
96. Ambard, Semaine méd. 1908. Nr. 45.
97. Braunstein, loc. cit.
98. Eisner, loc. cit.
99. Baer und Loeb, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **58.** 1905.
100. Schwarz, Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 48.
101. Rondoni, Ebenda. 1910. Nr. 12.

b) Komplementbildung.

102. Livierato, Berliner klin. Wochenschr. 1905. S. 885.
103. Sampietro und Tesa, Annali d'Igiene sperim. 1908. S. 657—676.
104. Simon and Thomas, Journ. of Amer. Med. Assoc. 12. Sept. 1908. Journ. of exper. Med. **10.** S. 673.
105. Ravenna, Arch. Scienz. med. **82.** 1909. Nr. 6. Policlinico 1907. S. 15.
106. De Marchis, Lo Sperim. 1910. S. 969—1020.
107. Philosophow, Wratschebnaja Gazeta 1910. Nr. 37.
108. Sisto und Jona, Clin. med. ital. 1909.
109. Engel, Zeitschr. f. Krebsforsch. 1910.
110. Weil, Journ. of Med. Res. August 1910.
111. Barrat, Brit. Med. Journ. 1910.
112. Weinberg und Mello, Bull. de l'Assoc. franç. zur l'étude du Cancer 1910. Nr. 1. S. 42.
113. Hirschfeld, H., Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 27—29.
114. Weil und Braun, Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18. und Nr. 26.
115. Elias, Neubauer, Porges und Salomon, Ebenda. Nr. 18.
116. Meier, G., Wiener klin. Wochenschr. 1908. Nr. 51.
117. Bauer, R., Ebenda.
118. Caan, Münchner med. Wochenschr. 1910.

c) Präcipitinreaktion.

119. Engel, C. S., Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 48.
120. Kullmann, Zeitschr. f. klin. Med. 1904. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 8.
121. Mertens, Deutsche med. Wochenschr. 1904. Nr. 6.
122. Maragliano, loc. cit. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 47.
123. Salomon, H., Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 3.
124. Romkes, Studien zur Darstellung eines carcinolytischen Serums. Groningen 1903.
125. Liepmann, Char.-Ann. 1907.

126. Freund und Kaminer, Biochem. Zeitschr. 1910. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 34.
127. Stammler, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 42.
128. Stumm, cit. bei Hirschfeld.
129. Weil und Braun, loc. cit.
130. Sampietro und Tesa, loc. cit.
131. Schenk, zit. bei Paltauf, Verhandl. d. II. Internat. Krebskongreß. Paris 1910.

d) Hämolyse.

α) Isolysine.

132. Maragliano, loc. cit.
133. Kullmann, loc. cit.
134. Micheli und Donati, Riforma med. 1903. Nr. 38.
135. Korschun und Morgenroth, Gesammelte Arbeiten von Ehrlich. S. 400.
136. Bard, Semaine méd. 1901. Nr. 25.
137. Crile, Amer. Journ. of obstetr. and dis. of wom. and childr. 58. 1908. Nr. 6. Med. Record. 1908. Journ. of Amer. Med. Assoc. 51. 1908.
138. Richartz, Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 31.
139. Alessandri, Soc. Ital. Patolog. Verhandlungen 27.—30. Sept. 1909.
140. Weil, R., Arch. Intern. Med. Chicago 1908.
141. Fischel, Berliner klin. Wochenschr. 1908.
142. Krida, Albany Med. Annales. Mai 1910. (Ref. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1910. S. 1825.
143. Janeway, Annals of Surgery. 99. 1909. Nr. 1. Journ. of Amer. Med. Assoc. 52. S. 408.
144. Whittemore, Boston Med. and Surg. Journ. 21. Juni 1909. S. 77.
145. Smithies, Arch. of Diagn. 8. 1910. Journ. of Amer. Med. Assoc. 11. Dez. 1909; 1910. S. 2097.
146. Buttler and Mefford, Ebenda. 12. Juni 1909. S. 1919.
147. Ottenberg und Epstein, Arch. of Internat. Med. 8. Nr. 5 u. 6.
148. Weinberg und Mello, Compt. rend. hebdom. de la Soc. de Biol. 1909. Nr. 20—30.
149. Johnstone and Canning, Journ. of Amer. Med. Assoc. 30. Okt. 1909.
150. Agazzi, Berliner klin. Wochenschr. August 1910. S. 1455.
151. Schleiter, Journ. of Amer. Med. Assoc. 30. Okt. 1909. S. 1481.
152. Upcott, Lancet. 1. 1910. S. 795.
153. Grafe und Römer, loc. cit.
154. Grafe und Graham, Münchner med. Wochenschr. Nov. 1911.
155. Kentzler, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 8.
156. Braga, Ref. Fol. Serol. 5. H. 4.
157. Kraus, Pötzl, Ranzi und Ehrlich, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 29 und 1911. Nr. 28.
158. Kraus, Ranzi und Ehrlich, Sitzungsberichte der Wiener Akademie. 119. 1910. Heft 1—3.
159. Kraus, R. und v. Graff, Wiener klin. Wochenschr. 1911. S. 191.
160. Heynemann, Arch. f. Gynäk. 90. 1910.
161. Kraus, R., v. Graff und Ranzi, Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 28.
162. Goldberg, Fol. Serol. 7. Okt. 1911.

β) Kellingsche Reaktion.

163. Kelling, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 29 und 30. Ebenda. 1907. Nr. 42. Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 38. Arch. f. Chir. 80. Heft 1. Naturforscherversammlung Dresden und Breslau.
164. v. Dungern, Zeitschr. f. Krebsforschung. 5.
165. Fuld, Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 18 und 30.
166. Rosenbaum, Münchner med. Wochensch. 1908. S. 443. Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 42.

167. Paus, Norsk Magazin for Laegevidenskaben. 1908. (Ref. Fol. Serol. 1908. S. 252.
168. Wiederoe, Hospitalstidende 1907. Nr. 37, Ref. Fol. Serol. 1908. S. 252.
169. Fischel, Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 18.

e) Cytolyse.

170. Fleischmann und Davidsohn, Fol. Serol. 1908. **1.**
171. Simon und Thomas, loc. cit. Heft 3.
172. Neuberg, C., Biochem. Zeitschr. 1910. **26.** S. 344.
173. Freund, E., und Giza Kaminer, Ebenda. 1910. S. 312. Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 34.
174. Ranzi und Admirazibi, in Kraus-Levaditi, Handbuch der Technik der Immunität. Artikel von Ranzi, Ergänzungsband. 1910. S. 613.
175. Arzt, Deutscher Kongreß f. Chir. April 1911.
176. Stammler, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 42.
177. Kraus, R., E. v. Graff, und E. Ranzi, loc. cit.
178. v. Monakow, Münchner med. Wochenschr. 1911.
179. Kraus, R., und E. v. Graff, Wiener klin. Wochenschr. 1911. S. 191.

f) Anaphylaxie.

180. Pfeiffer und Finsterer, Wiener klin. Wochenschr. 1909. Nr. 28 und 29.
181. Pfeiffer, H., Ebenda. 1909. Nr. 40. S. 1375.
182. Ranzi, Ebenda. 1909. Nr. 40. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. **2.**
183. Philosophow, loc. cit.
184. Weinberg und Mello, loc. cit.
185. Isaia, Policlinico (Gaz. Chir.). 1910. Nr. 7.
186. Maragliano, loc. cit. und Policlinica (Gaz. Chir.). **17.** S. 239.
187. Donatì, Atti della Soc. Ital. di Pat. **6.** Riunione Modena 1909. Patologica 1910. S. 413.
188. Kelling, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 12.
189. Livierato, loc. cit.
190. Ravenna, Patologica. 1910. **2.**
191. v. Dungern, Dritte Tagung der freien Vereinigung f. Mikrobiolog. Wien. Naturhistor.-med. Verein Heidelberg. 18. Mai 1909.
192. Elsberg, Neuhof und Geist, Amer. Journ. of Med. Assoc. Febr. 1910.
193. Elsberg, Ebenda. 27. März 1909.
194. Mosse, Verhandl. der Berliner med. Gesellsch. 1910.
195. Woifsohn, Ebenda.

g) Meiostagminreaktion.

196. Ascoli, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 2.
197. Ascoli und Izar, Ebenda. 1910. Nr. 8, 18, 22 und 41.
198. d'Este, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 19.
199. Stabilini, Ebenda. 1910. Nr. 32.
200. d'Agostini, Med. Klinik. 1910. Nr. 29.
201. Micheli und Catoretti, Wiener klin. Wochenschr. 1910. Nr. 32.
202. Verson, Ebenda. 1910. Nr. 30.
203. Tedesco, Ebenda. 1910. Nr. 26.
204. Kraus, v. Graff und Ranzi, Ebenda. 1911. Nr. 28.
205. v. Monakow, Münchner med. Wochenschr. Okt. 1911.
206. Stammler, Ebenda. 1911. Nr. 42.
207. Leidi, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 38.
208. Izar und di Quattro, Biochim. e Terap. sperim. 1911. A. III. T. IV.

Therapie.

A. Fermente.

Ausführliche Literatur außerdem bei **Schirmer**, Zentralbl. für die Grenzgebiete der Med. und Chir. **12.** 1909, und bei **Fichera**, Tumori.

1. **Lussana**, } zitiert bei Fichera, Tumori.
2. **Mancini**, } zitiert bei Fichera, Tumori.
3. **Bouchut** und **Pean**, } zitiert bei Fichera, Tumori.
4. **Blumenthal**, Die chemischen Vorgänge bei der Krebskrankheit. Wiesbaden 1910.
5. — und **Wolf**, Med. Klinik 1905. Nr. 7. Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 7.
6. **Neuberg**, C., Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 7. Arbeiten des Path. Instituts Berlin. Festschr. Berlin 1905.
7. **Bergell**, P., und **Dörpinghaus**, Deutsche med. Wochenschr. 1905. Nr. 36.
8. **Beard**, Lancet 1902. Zentralbl. f. allgem. Path. 1903. Lancet 1904, 1905. Med. Record 1906. Brit. Med. Journ. 1906.
9. **Shaw-Mackenzie**, Lancet. **1.** 1905. S. 281. Brit. Med. Journ. **1.** 1907. S. 598. Lancet. **1.** 1907. S. 462 und 1909.
10. **Clerc**, zitiert bei Beard.
11. **Ball** und **Fairchild**, Arch. of the Middlesex Hosp. **9.** 1907.

11a. **Fichera**, Tumori. Turin 1911.

12. **Prampoloni**, Atti Accad. delle Scient. med. e nat. di Ferrara anno 82. 1907, 1908.
13. **Hoffmann**, Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 2276.
14. **Campbell**, Journ. of. Amer. Med. Assoc. 1907. Nr. 3. S. 225.
15. **Goeth**, Ebenda. 1907. Nr. 12. S. 1030.
16. **Rossi**, Morgagni 1907.
17. **Donati**, R. Accad. med. Torino. 1907. Riform. med. 1907.
18. **Pinkus**, A. und S., Med. Klinik 1907. Nr. 28 und 29.
19. **Graves**, Boston Med. and Surg. Journ. 1907. 31. Jan.
20. **Rice**, Med. Record. 1906.
21. **Abrahams**, Lancet 1907. S. 360.
22. **Cutefield**, Brit. Med. Journ. 31. Aug. 1907. S. 525.
23. **Alcindor**, Brit. Med. Journ. 11. Jan. 1907.
24. **Branch**, Ebenda. 1908. S. 1439, und 19. Jan. 1907.
25. **Bickle**, Ebenda. 1907. S. 788.
26. **Price**, zit. bei Fichera.
27. **Schütte**, Fortschritte der Medizin. 1908. Nr. 16.
28. **Keith**, Brit. Med. Journ. **1.** 1906. S. 419. Cancer, A. u. Ch. Black, London 1908. Brit. Med. Journ. **2.** 1908. S. 117.
29. **Barling**, Brit. Med. Journ. 1906. **2.** S. 1843.
30. **Blegvad**, Hospitalstidende. 1907. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 397.
31. **Babcock** und **Pfahler**, Surg. Gyn. and Obstetr. Chicago. Febr. 1908.
32. **Weinstein**, New York Med. Journ. 29. Aug. 1908.
33. **Zangemeister**, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 47.
34. **Bainbridge**, Brit. Med. Journ. 2. März 1907. New York Med. Record. 1909.
35. **Pinkus**, A., Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 29.
36. **Morton**, Med. Record. 1906. Prager med. Wochenschr. 1907. Nr. 17—19.
37. **Hald**, Lancet. 16. Nov. 1908. S. 1371.
38. **Keith**, loc. cit.
39. **Morton** and **Jones**, Lancet. **2.** 1907. S. 897.
40. **Ligertwood**, Brit. Med. Journ. **1.** 1906. S. 318; **1.** 1907. S. 720. Lancet. **2.** 1907. S. 319.
41. v. **Leyden** und **Bergell**, Zeitschr. f. klin. Med. **61.** Heft 4. S. 360.
42. **Kuhn**, Ebenda. **63.** S. 515.

43. Bergell, P., Med. Klinik. 1906. Nr. 9.
44. Rovsing, Hospitalstidende 1906. Nr. 8.
45. v. Leyden und Bergell, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 23.
46. Bergell und Lewin, Zeitschr. f. klin. Med. **64.**
47. — und Sticker, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 38.
48. Zangemeister, loc. cit.
49. Branch, loc. cit.
50. Hofbauer, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 41. Berliner klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30.
51. Falk, E., Zeitschr. f. Geb. und Gynäk. **61.** Heft 1. (Diskussion zu Hofbauer). Berliner klin. Wochenschr. 1908.
52. Sticker und Falk, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 1, und Juli 1911.
53. Caan und Laubenheimer, Ebenda. 1911. Nr. 17.
54. Vaugham, Journ. of Amer. Med. Assoc. 7. Mai 1910.
55. Odier, Presse méd. 1908. Nr. 16.
56. Bayer, Carl, Prager med. Wochenschr. 1910. Nr. 1.
57. Jones, Brit. Med. Journ. 25. Febr. 1911.
58. Fichera, Tumori. 1911. Policlinco (Sez. prat.) 1910.

B. Chemotherapie.

Eine Reihe von Arbeiten ist zitiert in: Venus, Zentralbl. für die Grenzgebiete der Med. und Chir. 1910. Schirmer, Ibid. 1909. Fichera, Tumori. 1911.

59. Burow, Berliner klin. Wochenschr. 1873.
60. Costanzo, Gaz. degli Osp. e dell. Clin. **88.** 1905.
61. Jasinski, zit. bei Venus. S. 245.
62. Ethyboule, Ibid.
63. Billroth, Wiener med. Wochenschr. 1871. Nr. 44.
63a. Bruns, Chir. Heilmittellehre. **2.** S. 449.
64. Lomer, Zeitschr. f. Geb. und Gynäk. **50.** 1903.
65. Kocher, zit. bei Venus. S. 246.
66. Fränkel, Ebenda. S. 246.
67. Blau, Zentralbl. f. Gynäk. 1907. S. 97.
68. Czerny, 68a. Völker, 68b. Steinthal, } zit. bei Venus. S. 246 und 247.
69. v. Herff, Münchner med. Wochenschr. 1908. Nr. 7.
70. Rosander, zit. bei Venus. S. 247.
71. Sick und Martin, Ibid.
72. Novaro, Ibid.
73. Heine, zit. bei Venus.
74. Broadbent und Moore, Brit. Med. Journ. 1866. Med. Tim. 17. Aug. 1866.
75. Delbastaille, Zentralbl. f. Chir. 1882. Nr. 48.
76. Winiwarter, zit. bei Venus.
77. Chrobak, Wiener klin. Wochenschr. 1905.
78. Gellhorn, Münchner med. Wochenschr. 1907. Nr. 51. Journ. of Amer. Med. Assoc. 1907. S. 1400.
79. Clay, Lancet 1887.
80. Denissenko, Wratsch 1896. Semaine méd. 1896.
81. Unna, Monatshefte für prakt. Dermatol. 1901.
82. Mosetig-Moorhof, Zentralbl. für die gesamte Therapie 1896.
83. Le Deuter, Bull. de la Soc. de Chir. Paris. **18.** Gaz. des hôpit. 1896.
84. Jakobi, Journ. of Amer. Med. Assoc. **47.** Nr. 19.
85. Rampoldi, La stomatologia. **7, 8.** Annali di Ottalmol. 1908, 1909.
86. Wallhauser, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1909. Nr. 13.
87. Jaboulay, zit. bei Venus.
88. Fleiner, Münchner med. Wochenschr. 1899. Nr. 1.

89. Sykow, Verhandl. des 10. Pirogoff. Kongresses 1907.
90. Oestreich, Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 37.
91. — Zeitschr. f. Krebsforsch. **11.** Heft 1.
92. Reicher, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Verhandl. des Vereins für innere Med. 1911.
93. Echtermeyer, Verhandl. der Berliner Med. Ges. Juli 1911.
94. Rovello, La Clinic. mod. **15.** 1905.
95. Spieß, Zeitschr. f. Krebsforsch. **5.** 1906. Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 1948.
96. Schleich, zit. bei Reicher.
97. Gilchrist, Brit. Med. Journ. Nr. 2509.
98. Eisenmenger, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. **12.** Heft 12.
99. Keck, Pacif. Med. Journ. 1909.
100. Taylor and Jones, Bristol med. surg. Journ. 1909.
101. Krull, Eine neue Methode zur Heilung chron. Krankh. usw. München 1906.
102. Evans, Lancet 26. Sept. 1908.
103. Drage, Lovell, Brit. Med. Journ. 29. April 1905. Lancet 7. Sept. 1907.
104. — and Morgan, Lancet 7. Nov. 1908.
105. Keith, Skene, and E. E. Keith, Cancer, A. u. Ch. Black, London 1908. S. 166.
106. Billroth, loc. cit.
107. Trunecek, Med. Rec. 2. Juni 1900.
108. Lassar, Zeitschr. f. Krebsforsch. **1.**
109. Lomer, Zeitschr. f. Geb. u. Gynäk. **50.** 1903.
110. Schurig, Monographie über Arsenwirkung bei Tumoren. Leipzig 1908.
111. Mendel, zit. bei Blumenthal.
112. Schleich, zit. bei Blumenthal.
113. Blumenthal, F., Med. Klin. 1907. Zeitschr. f. Krebsforsch. **10.** Heft 1. Med. Klin. 23. Juli 1911.
114. Sick, Münchner med. Wochenschr. 1907. S. 390. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 29.
115. Holländer und Pecsi, Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 11; 1909. Nr. 4 u. 5.
116. Spude, Zeitschr. f. Krebsforsch. **6.**
117. Michailow, Russky Wratsch 1909. Nr. 12 u. 14.
118. Keith, Brit. Med. Journ. Juli 1909.
119. Caan, Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 19; 1911. Nr. 14.
120. Czerny und Caan, Ebenda. 1911. Nr. 17.
121. Heller, Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. Berlin. Nov. 1910.
122. Koster, Zeitschr. f. Augenheilk. 1908.

a) Serumtherapie.

123. Loeffler, Deutsche med. Wochenschr. 1901.
124. Trunka, zit. bei Fichera.
125. Nocht, Ebenda.
126. Busch, Berliner klin. Wochenschr. 1866. Beitr. z. klin. Chir. 1883.
127. Fehleisen, Die Ätiologie des Erysipels. Berlin 1893.
128. Bruns, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Beitr. z. klin. Chir. **3.**
129. Czerny, Münchner med. Wochenschr. 1895. Deutsche med. Wochenschr. 1895.
130. Lassar, zit. bei Fichera.
131. Spronck, Ann. de l'Instit. Pasteur 1892. S. 483.
132. Coley, Amer. Journ. of Med. Sc. Juli 1894. Nr. 267. Med. Rec. 18. Mai u. 27. Aug. 1895. Wiener med. Blätter 1898. Med. News 1903. Med. Rec. 1903. Ebenda 1907. Brit. Med. Journ. 1909. S. 144. Practitioner Nov. 1909.
133. — Verh. d. Amer. Gesellsch. f. Krebsforsch. 1910. Ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. **11.** Heft 1.
134. Friedrich, Arch. f. klin. Chir. **50.**

135. Morris, Brit. Med. Journ. 1908. II. Internat. Chirurgenkongr. Brüssel 1908.
136. Beebe and Trace, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1907.
137. Durante, Atti Soc. Ital. di Chir. 1909.
138. Kocher und Tavel, Vorlesungen über die chir. Infektionskrankh. Jena 1909.
139. Eschweiler, Die Erysipel-, Erysipeltoxin- u. Serumtherapie der bösartigen Geschwülste. Leipzig 1897.
140. Funk, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 29.
141. Emmerich und Scholl, Deutsche med. Wochenschr. 1895. Nr. 17, 22, 43.
142. v. Jacksch, Grenzgeb. der Med. u. Chir. 1. 1896.
143. Petersen, Beitr. z. klin. Chir. 17. Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 794.
144. Bier, Deutsche med. Wochenschr. 18. Juli 1907.
145. Augaqneur, Congrès de Soc. de Dermat. Paris, 11. April 1896.
146. Courmont and Arloing, Bull. Acad. de méd. Paris, 12. Mai 1906.
147. Mayet, Thèse Lyon 1906/07.

b) Spezifische Krebssera.

148. Doyen, Le micrococcus néoformans et les Néoplasmes. Paris 1903. Étiol. et traitement du cancer. Paris 1905. Le cancer. Paris 1909, Maloine.
149. Delbet, Bull. et mém. de la Soc. de Chir. Paris 1905.
150. Paine and Morgan, Lancet 1. 1906. S. 955.
151. Jacobs and Geets, Ebenda. 1. 1906. S. 964.
152. Wright, Journ. of laryng., rhyn. and otol. 1906.
153. Wlaeff, Rev. de mal. canc. 1901. (Ref. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1904.) Soc. de biol. Paris, 23. Juni, 14. Dez. 1900, 16. März 1901. Soc. de chir. Paris, 13. Febr. 1901.
154. San Felice, Ann. d'Igiene sperim. 1908. Brit. Med. Journ. 1909.
155. Bosc, Compt. rend. Soc. biol. à Paris, 15. Dez. 1906.
156. Schmidt, O., Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäk. 17. 1903. S. 1083. Wiener med. Wochenschr. 1908. Nr. 27—28. Zentralbl. f. Bakteriol. 1909. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung. Okt. 1911.
157. Aronsohn, Zeitschr. f. Krebsf. 10. 1910.
158. Jenssen, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 16.
159. Myler, Glenton, Arch. of the Middlesey Hosp. 3. 1904.
160. Baisch, Deutsche med. Wochenschr. 1908.
161. Winkler, Med. Klin. 1909.
162. Sick, Münchner med. Wochenschr. 1910.
163. Kolb, Ebenda.
164. De Beule, zit. bei O. Schmidt. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung 1911.
165. Aly, Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 40. S. 1885.
166. Beresnogowsky, Zeitschr. f. Krebsf. 10. 1910.
167. Richet et Héricourt, Compt. rend. des Scienc. Paris, 29. April 1895. S. 917. Ebenda. 21. Okt. 1895. S. 449.
168. Loeffler, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Nr. 42.
169. v. Dungern, Münchner med. Wochenschr. 1899.
170. Jensen, Zentralbl. f. Bakteriol. 34. 1903. Hospitalstidende 1903. Nr. 19/22.
171. Gaylord und Clowes, Journ. of the Americ. med. Assoc. Jan. 1907.
172. v. Leyden, Zeitschr. f. Krebsf. 5.
173. — und Blumenthal, Deutsche med. Wochenschr. 1902.
174. Lomer, loc. cit.
175. Vidal, II. Internat. Krebskonferenz Paris 1910. S. 293.
176. Hodenpyl, Med. Record 1910.
177. Coca und Gilmann, The Philippine Journ. of Scienc. 4. Dez. 1909.
178. Delbet, II. Intern. Krebskonferenz Paris 1910.
179. Rovsing, Ebenda.
180. Adamkiewicz, Wiener med. Presse 1892 und 1894. Wiener med. Wochenschr. 1895. Therap. Monatshefte 1900. Berliner klin. Wochenschr. 1902.

C. Physikalische Heilmethoden.

a) Röntgentherapie.

Literatur ausführlich in Bachem, Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. **14.** Heft 1. Schirmer, Grenzgeb. der Med. und Chir. 1907 und 1910.

181. Despeigne, Lyon méd. **28.** 1896. Nr. 36.
182. Gocht, Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. **1.** Nr. 1. S. 16.
183. Sjögren und Sederholm, Ebenda. **4.** S. 145. 1901.
184. Stenbeck, Grenzgeb. der Med. und Chir. 1900. S. 347.
185. Finsen, Mitteil. aus Finsens Lichtinstitut 1898 und 1900.
186. Pusey, Journ. of Amer. Med. Assoc. **4.** April 1902 und 30. August 1902. Ebenda. 13. Mai 1905.
186a. Williams, Ebenda. 22. Februar 1908. Nr. 8. The med. News. 1903. Nr. 14. The Röntgen-R. in Surg. and Med. New York 1902. Lancet 26. Juli 1907.
187. Grubbe, New York Med. Record 02. Amer. Röntgen Assoc. **12.** 1902.
188. Sequeira, Treatment 3. 01. Brit. med. Assoc. 70. Jahresversammlung, Manchester 29. Juli 1902. Journ. of Amer. Med. Assoc. **2.** 8. Aug. 1908.
189. Skinner, Journ. of Amer. Med. Assoc. **47.** Heft 16—23.
190. Bashford. 8. Veröffentl. des engl. Kom. f. Krebsf.
191. Allen, Journ. of cutan. and gen. ur. dis. 1903. S. 75. New York State Journ. of Med. 1902. S. 176. Med. Rec. 1904. S. 569.
192. Hahn, Deutsche med. Wochenschr. 1904 Nr. 4. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstr. **7.** S. 102. Ebenda. Sammelref. **8.** Heft 5. S. 313.
193. Holzknecht, Halbmonatsschr. f. Haut-Harnkrankh. Wien. 20. Okt. 1906. 74. Versamml. deutsch. Naturf. und Ärzte. Karlsbad 1902. Wiener klin. Wochenschr. 1903. S. 1318.
194. Lassar, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 2. Zeitschr. f. Krebf. **1.** 1904. Münchner med. Wochenschr. 1903. S. 1901. Verh. der Deutsch. Röntgengesellschaft. 1905. S. 167.
195. Prio y Comas, Revist. d. Med. y Chirurg. **9.** 1902. Barcelona. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **6.** S. 214.
196. Bélot, Referat Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **10.** Nr. 5. 1906. S. 306. Traité de radiothérapie. Paris 1905, Steinheil.
197. Rankin, Arch. of the Röntgen-R. 1905. Nr. 67.
198. Rosenberger, Kongreß der Röntgengesellschaft, Berlin 1906
199. Archer und Silva, Ref. Zeitschr. f. Krebsf. **1.**
200. v. Mikulicz, Beitr. z. klin. Chir. **37.** 1902. S. 676.
201. — und Fittig, Beitr. z. klin. Chir. **42.** 1902. Heft 2.
202. Hahn, loc. cit.
203. Leredde, Acad. de méd. 29. März 1904. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 950.
204. Reymond et Chanoy, Lyon méd. 1904. Nr. 5.
205. Perthes, 32. Kongr. der Deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1903, 1904. Arch. f. klin. Chir. **71.** 1903, Heft 4 und **74,** 1904, Heft 2. Med. Gesellsch. Leipzig 26. Juni 1906. Referat. Münchner med. Wochenschr. 1906. S. 1641.
206. Haret, Journ. de Physiothérap. 1905. Nr. 25. Arch. of the Röntgen-R. Januar 1905.
207. Fittig, O., Allg. med. Zentralztg. 1903. S. 1211. Referat Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **6.** Heft 3. S. 206. Beitr. z. klin. Chir. **42.** Heft 2.
208. Vose and Howe, Albany med. annals. **10.** 1905.
209. Fischer und Schau, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1905. Nr. 30. S. 1458.
210. Rovsing, Hospitalstidende. 1904. Nr. 31.
211. Taylor, Brit. Med. Journ. 8. Febr. und 3. Mai 1902.
212. Leonard, Philad. Med. Journ. 1903. Journ. of Amer. Med. Assoc. S. 1904. Nr. 23.

213. Sjögren, Hygien. Jahrgang 66. 1905. S. 1142 und Jahrgang 67. 1906. S. 716. Fortschritte a. d. Geb. d. Röntgenstr. 8. S. 263.
214. Schiff, Erfolge der Röntgentherapie. Wien 1904. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 10. S. 225. Naturforscherkongreß Meran 1905. S. 334.
215. Wohlgemuth, Verh. der Röntgengesellschaft. 1905. S. 194.
216. Pfahler, Journ. of Amer. Med. Assoc. 2. Jan. 1904. Ebenda. 16. Juli bis 15. Aug. 1904. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntganstr. 10. S. 122. Philad. Journ. 1902.
217. Görl, Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 338.
218. Harrison and Wills, Bristol Med. and Chir. Journ. 8. Mai 1903.
219. Bisserié, Münchner med. Wochenschr. 1904.
220. Gamlen, Arch. of the Röntgen-R. 8. März und Mai. 1903.
221. Scheppegrell, Presse méd. 4. April 1903.
222. Doumer und Lémoine, Referat Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 7. S. 41.
223. Coromilas, Bullet. de Thérap. 1904. Nr. 10. S. 356.
224. Coley, Arch. of the Röntgen-R. 21. März 1903.
225. Kienböck, loc. cit. und Allg. Wiener med. Zeitung 1906. Nr. 27—34. Die Radiotherapie. Stuttgart 1907.
226. Levy-Dorn, Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 49. Berliner klin. Wochenschr. 1904. Nr. 38.
227. Hübner, Zeitschr. f. Krebsf. 5. 1905.
228. Lewisohn, Ebenda.
229. Beclère, Ebenda 1905 u. Intern. Dermatologenkongreß Berlin Sept. 1904.
230. Grunmach, loc. cit.
231. Schmidt, A. E., loc. cit.
232. Leonard, loc. cit. und Med. Record. 17. Nov. 1906, Therapeut. Gazette. Juli 1908.
233. Williams, loc. cit. und Journ. of Amer. Med. Assoc. 1908. Nr. 8.
234. Mc. Culloch, Brit. Med. Journ. 17. Okt. 1908.
235. Martini, Giorn. di R. Accad. de Med. di Torino. 1907. S. 52.
236. Albers-Schönberg, Ärztl. Verein Hamburg 1905, Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 9. S. 212 Ärztl. Verein Hamburg, 1. Nov. 1904. Röntgenkongreß Berlin 1905. S. 168.
237. Coley, Med. News. 83. 31. Jan. 1903. Arch. of the Röntgen-R. 21. März 1903. New York Med. Rec. 21. März 1903. Med. News 22. Sept.. 1902 und 6. Febr. 1904. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 9. S. 331 und Referat. Ebenda. 7. S. 49. Med. Rec. 27. Juli 1907.
238. Morton, New York Med. Rec. 30. Mai 1903. Ebenda. 1901. S. 943, u. 1902, S. 361. Ebenda. 25. Juli 1903. Intern. Journ. of Surg. Okt. 1903.
239. Williams, loc. cit.
240. Kassabian, New York Med. Journ. 12. Dez. 1903.
241. Hahn, loc. cit. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 8.
242. Perthes, loc. cit.
243. Pusey, loc. cit.
244. Barney, Journ. of Amer. Med. Assoc. 6. Juni 1903.
245. Wild, Med. Chronicle. 12. 1903.
246. Leonard, loc. cit.
247. Marquardt, Ref. Deutsche med. Wochenschr. 1903. S. 174.
248. Kronfeld, Münchner med. Wochenschr. 1903. Nr. 39.
249. Lassar, Berl. Med. Gesellsch. 14. Dez. 1904. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 8. S. 448. 10. S. 64.
250. Freund, k. k. Ges. der Ärzte, Wien, 5. Mai 1905 und 22. Juni 1906. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1905. S. 1180.
251. Schmidt, H. E., Berl. Dermat. Gesellsch. 13. Dez. 1904. Zeitschr. f. Dermat. 1908. 15. Heft 8. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 7. S. 111. Berliner Klinik, Juli 1907. IV. Kongr. der Deutsch. Röntgengesellsch. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1046.

252. Grunmach, II. Kongr. der Deutsch. Röntgengesellsch. 1906. IV. Kongr. der Deutsch. Röntgengesellsch. Ref. Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 1046.
253. Köhler und Herxheimer, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 8. S. 267.
254. Strebel, zit. bei Schirmer. S. 337.
255. Löser, Fortschr, a. d. Geb. d. Röntgenstr. 9. S. 98.
256. Kinner, S., Journ. of Amer. Med. Assoc. 47. Heft 16.
257. v. Elischer und Engel, Deutsche med. Wochenschr. 1906 und 1907.
258. Pfeiffer, Beitr. zur klin. Chir. 50. Heft 1.
259. Fischer, Hospitalstidende 1906. Nr. 36.
260. Beck, Münchner med. Wochenschr. 1901. Nr. 32. Med. Record. 1902. S. 83. New York Med. Journ. 1902. S. 881.
261. Schmidt, H. E., loc. cit.
262. Sequeira, loc. cit.
263. Ménétrier und Clunet, Arch. de méd. experim. et d'Anat. path. 1908. Nr. 2.
264 Forssel, zit. bei Schirmer.
265. Werner und Caan. loc. cit.
266. Rickett, Journ. of Amer. Med. Assoc. 34. 1900. S. 76.
267. Beck, New York Med. Journ. 16. Nov. 1901. Ref. Fortschr. der Röntgenstr. 9. S. 329.
268. Kienböck, k. k. Ges. der Ärzte, Wien, 23. Jan. 1904. 16. Febr. 1906. 14. März 1905. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 9. S. 334. Münchner med. Wochenschr. 1904. S. 285.
269. Cohn, M., Berliner med. Gesellsch. 29. Nov. 1905. Ref. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 9. S. 401.
270. Albers-Schönberg, Ref. Münchner med. Wochenschr. 1905. S. 970 und 2204.
271. Pusey, loc. cit. und Journ. of Amer. Med. Assoc. 1908. Nr. 2.
272. Coley, loc. cit.
273. Rovsing, Hospitalstidende 1904. Nr. 31.
274. Torrey, Amer. Med. 5. 1903. S. 407.
275. Exner, Wiener klin. Wochenschr. 1903. Nr. 25.
276. Stembo, I. Med. Physiotherap. Kongreß Lüttich 1905.
277. Schlesinger, zit. bei Schirmer.
278. Pfahler, loc. cit. und New York Med. Journ. 21. Dez. 1907. Therap. Gaz. Juli 1908.
279. Schwarz, Wiener klin. Wochenschr. 1907. Nr. 47.
280. Werner und Caan, Münchner med. Wochenschr. 1910
Außerdem Literatur in:
281. Wetterer, Handb. der Röntgenstr. 1908.

b) Radiumtherapie.

281a. Danlos, zit. bei Wickham und Degrais.
282. London und Goldberg, Dermat. Zeitschr. 1. 1903. Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. 42. Russki chir. Arch. 1903. Nr. 4.
283. Exner, Wiener klin. Wochenschr. 1904. Nr. 7. Wiener med. Wochenschr. 1904. Nr. 22.
284. Holzknecht, zit. bei London.
285. Cleaves, Med. Rec. 1903.
286. Sommer, Emanation u. Emanationstherapie München 1908.
287. Lassar, Berliner klin. Wochenschr. 1904. Zeitschr. f. Krebsf. 1. Allgem. med. Zentralztg. 1907.
288. Heinatz, } zit. bei London.
289. Williams, } zit. bei London.
290. Darier, Semaine méd. 1903. Nr. 40. 1904. Nr. 7.
291. London, Radium in der Biol. und Med. 1910.

292. **Einhorn**, Zeitschr. f. Krebsf. **8.** S. 34.
293. — Berliner klin. Wochenschr. 1905. Nr. **44.**
294. **Funke**, 37. Chirurgenkongr. Berlin 1908.
295. **Freudenthal**, Journ. of advanced Therap. Juni 1906.
296. **Nahmmacher**, Münchner med. Wochenschr. 1908. S. 140. Med. Klin. 1911. Nr. 41.
297. **Ferreri**, Arch. intern. de laryng. 1907.
298. **Butcher**, II. Intern. Kongr. f. Physiotherap., Rom. Arch. d'électric. méd. 1907. S. 806.
299. **Davidsohn**, Deutsche med. Wochenschr. 1908. S. 1633.
300. **Dominici**, La presse méd. 1906. Compt. rend. Soc. biol. 1908. S. 1025 Arch. d'électric. méd. 1907. S. 835.
301. — und **Beaulieu**, La presse méd. 1909.
302. **Morestin**, II. Intern. Kongr. f. Chir. Brüssel 1908.
303. **Strebel**, zit. bei Fichera.
304. **Caan**, Münchner med. Wochenschr. 1909. S. 2147.
305. **Czerny** und **Caan**, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 34.
306. **Czerny**, Ebenda. Nr. 36.
307. **Braunstein**, Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1904. Therap. d. Gegenw. Sept. 1904.
308. **Arendt**, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 32.
309. **Morton**, Arch. d'électric. méd. 1907. S. 805. Med. Rec. Nov. 1907. Rivista intern. di Therap. fisica 1908. Nr. 9.
310. **Wickham** und **Degrais**, Radiumtherapie. Berlin 1910.
311. **Müller** (Immenstadt), Therap. d. Gegenw. 1909, und Febr. 1911.
312. **Schmidt, H. E.**, loc. cit.
313. **Werner** und **Caan**, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 36.
314. **Reicher**, Verhandl. d. Vereins f. inn. Med. 1911.
315. **Pusey**, Journ. of Amer. Med. Assoc. 1907.
316. **Nassetti**, Lo sperim. **64.** S. 495.

Die pathologisch-anatomische Diagnostik der bösartigen Geschwülste ist im Laufe der Jahre zu immer größerer Vervollkommnung gelangt und ist zurzeit unstreitig diejenige Methode, die in der Erkennung dieser Krankheit das Meiste zu leisten vermag. Aber welche Schwierigkeiten sich einer exakten Diagnose in vielen Fällen selbst hier entgegenstellen, darüber ist jeder Erfahrene nicht im Zweifel. Atypische Epithelwucherungen gutartiger Natur von Carcinomen, pseudoleukämische, syphilitische und tuberkulöse Tumoren von Sarkomen zu unterscheiden, gehört in nicht zu seltenen Fällen zu den schwersten Aufgaben des Pathologen. So fällt denn häufig genug dem Kliniker selbst dann, wenn ihm der Tumor zur pathologisch-anatomischen Untersuchung zugänglich ist, die schwere Aufgabe zu, auf Grund klinischer und biologischer Beobachtungen eine Entscheidung zu fällen. Gewiß haben die Leistungen unserer Untersuchungsmethoden in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Abgesehen von der Ausbildung der chemischen Methoden hat die Untersuchung mit Röntgenstrahlen, die Konstruktion von Apparaten zur direkten Besichtigung der Körperhöhlen usw. die Möglichkeit einer exakten Diagnose außerordentlich vermehrt. Aber gerade die Fortschritte der spezifischen Diagnostik anderer Krankheiten, die Entdeckung der Wassermannschen Syphilisreaktion, die Tuberkulindiagnostik und die zahlreichen biologischen Metho-

den in der Erkennung der Infektionskrankheiten haben uns immer den Mangel exakter spezifischer Methoden bei der Diagnostik der bösartigen Tumoren in besonderem Maße fühlbar gemacht. Sind es doch gerade die Frühsymptome der Krankheit, deren Kenntnis und Erkennung notwendig ist, um rechtzeitig diejenige Therapie einzuleiten, die vorläufig noch allein imstande ist, Wesentliches gegenüber den bösartigen Geschwülsten zu leisten, d. h. die Operation.

A. Urinuntersuchungen.

Die Fortschritte, welche die chemisch-biologische Erforschung der bösartigen Tumoren sowie die experimentellen Geschwulstübertragungen an Tieren gezeitigt haben, waren ein neuer Anstoß zur Ausarbeitung klinischer Untersuchungsmethoden. Seitdem Fr. Müller und G. Klemperer die Lehre von dem spezifischen Krebstoxin und der durch es bewirkten Kachexie aufgestellt haben, seitdem insbesondere die von Ehrlich entdeckte Möglichkeit der aktiven Immunisierung gegen bösartige Geschwülste das Auftreten einer aktiven Immunität und damit also von spezifischen Immunitätsreaktionen wahrscheinlich gemacht haben, hat das Suchen nach spezifischen diagnostischen Methoden zur Erkennung der bösartigen Tumoren ihre exakte experimentelle Begründung erhalten.

Die spezifische Diagnostik des Krebses hat sich zunächst der Untersuchung des Stoffwechsels der Krebskranken zugewendet. Wie ich schon im II. Bd. dieser Ergebnisse auseinandergesetzt habe, glaubte man eine Zeitlang eine spezifische Krebskachexie annehmen zu sollen, deren Diagnostik durch die Untersuchung des Stoffwechsels ermöglicht werden könne. Allein es hat sich bald herausgestellt, daß die Krebskachexie unter der Voraussetzung einer spezifischen Ursache doch in ihren Erscheinungen im Stoffwechsel, soweit sie unsern Untersuchungsmethoden zugänglich sind, nichts Spezifisches an sich hat. Die Ursache der Krebskachexie ist wohl spezifisch, — obwohl wir das spezifische Krebsgift noch nicht kennen — ihre Erscheinungen aber haben nichts Charakteristisches an sich. In neuerer Zeit jedoch haben Salkowski, sowie Salomon, Saxl und Falk von neuem unsere Aufmerksamkeit auf den Stoffwechsel der Krebskranken gelenkt. Schon früher hatte Töpfer und nach ihm Setti gefunden, daß sich bei Krebskranken eine Vermehrung des Reststickstoffes bzw. des Extraktivstickstoffs findet, d. h. die Differenz zwischen Gesamt-N und der Summe des Stickstoffs in Harnstoff, Harnsäure und NH_3 ist bei Carcinom größer als bei Normalen.

Salomon und Saxl fanden nun im Harne von Krebskranken eine Vermehrung der Oxyproteinsäuren, die nach Abderhalden und Pregl polypeptidartigen Charakter zeigen, und glauben, daß es sich bei der von Töpfer gefundenen Vermehrung des Reststickstoffs um Oxyproteinsäuren handelt.

Weitere Untersuchungen von Salomon, Saxl und Falk ließen nun erkennen, daß auch die Menge des peptidgebundenen Stickstoffs

(nach der Methode von Sörensen und Henriques in der Modifikation von Frey und Gigon durch Formoltitration bestimmt) im Harn Krebskranker, gegenüber der Menge im Harne Nichtkrebskranker, vermehrt erscheint.

Diese Vermehrung der Polypeptidausfuhr geht einer gesteigerten Oxyproteinsäureausscheidung parallel. Besonders in einem Falle von Oesophaguskrebs waren beide erheblich niedriger als bei anderen Carcinomfällen. Während aber die Werte für die Polypeptidausscheidung bei Nichtcarcinomatösen annähernd den gefundenen Oxyproteinsäurewerten gleich sind, sind sie beim Krebskranken erheblich höher als diese. Daraus folgern sie, daß im Harne von Krebskranken neben die Oxyproteinsäuren sich noch andere Körper in peptidartiger Bindung befinden.

Salomon und Saxl fassen die vermehrte Oxyproteinsäureausscheidung als Symptom der Krebskrankheit auf, und zwar scheint es ihnen durchaus spezifisch zu sein, da es sich sonst nur bei Graviden (über diesen Befund wird noch später zu sprechen sein) und hin und wieder bei einigen Leberaffektionen findet. Jedenfalls glauben diese Autoren sich zu der Auffassung berechtigt, daß, wenn im Harn eine vermehrte Oxyproteinsäureausscheidung sich findet, die Vermutungsdiagnose Carcinom — sofern nicht an Gravidität zu denken ist — eine wichtige Stütze erhält.

Nun hatte Salkowski schon in einer früheren Arbeit darauf hingewiesen, daß das Prozentverhältnis zwischen dem kolloidalen Stickstoff, d. h. dem Stickstoff der alkoholunlöslichen Substanzen des Harns (kurz als CN bezeichnet) und dem Gesamtstickstoff im Mittel beim Gesunden 3,23 Proz. beträgt. Dagegen betrug es bei 2 Carcinomkranken ungefähr 8,7, also fast dreimal so viel.

Nach den Mitteilungen von Salomon und Saxl hat dann Salkowski diese Untersuchungen wieder aufgenommen, da er glaubte, daß die Oxyproteinsäure wohl in den alkoholunlöslichen Substanzen des Harns enthalten sein könnte, und hat auch hier wieder eine erhebliche Vermehrung des kolloidalen N im Urin von Krebskranken feststellen können.

Er ging dabei so vor, daß der gesamte Harn nach Entfernung etwaiger Eiweißsubstanzen und nach Ansäuerung mit einigen Tropfen Essigsäure auf dem Wasserbade bis auf 10 ccm eingedampft und nach völligem Erkalten mit 100 ccm Alkohol gefällt wird. Nach einstündigem Stehen wird filtriert, mit Alkohol absolutus bis zum Freisein von Harnstoff ausgewaschen, der Rückstand in etwas lauwarmem Wasser aufgelöst und alsdann nach Kjeldahl N bestimmt.

Mit Kojo hat Salkowski alsdann die Methoden dieser Untersuchung weiter ausgebaut und nunmehr so gestaltet, daß er 100 ccm filtrierten Harns nach genauer Neutralisation mit Essigsäure mit Bleisubacetat ausfällt, den Niederschlag quantitativ sammelt, völlig auswäscht und den N-Gehalt in ihm bestimmt. Dieser Wert wird alsdann zu dem Gesamt-N des Harns in Beziehung gesetzt, so daß man berechnet, wieviel Prozent von dem Gesamt-N-Gehalt er ausmacht. Da-

bei betrug nun der N-Gehalt des Bleisubacetatniederschlages im Urin gesunder Individuen 1,22 Proz. des Gesamt-N im Mittel, dagegen im Harn von Carcinomkranken 3,03 Proz., im Maximum sogar 4,62 Proz. In keinem Falle erreichte der Maximalwert beim Gesunden den in einem Falle von Kehlkopfkrebs gefundenen Minimalwert von 2,15 Proz. Ebenso erwies sich die Fällung mit Zinkchlorid oder Zinksulfat als brauchbar. Hier fanden sich bei Gesunden 1,75 Proz. im Mittel, dagegen bei Carcinomkranken 4,26 Proz. Salkowski hielt diese Befunde jedenfalls für sehr beachtenswert. Insbesondere mußte festgestellt werden, ob der relativ hohe N-Gehalt der Bleisubacetat resp. Zinksulfatniederschläge pathognomisch für Carcinom ist, und wenn, ob darin auch ein Frühsymptom der malignen Geschwulst zu sehen ist.

Diese Mitteilungen Salkowskis haben Groß und Reh zu einer Nachprüfung veranlaßt. Sie kommen zu dem Schlusse, daß die Vermehrung der durch Alkohol oder Schwermetallsalze fällbaren stickstoffhaltigen Substanzen des Harns für Carcinom nicht pathognomisch, vielmehr von gewissen, nur gelegentlich das Carcinom begleitenden Stoffwechselstörungen abhängig zu sein scheint, wie sie bei schweren Kachexien, bei anderen mit starkem Eiweißzerfall einhergehenden Erkrankungen und Leberschädigungen in oft höherem Maße vorkommen. Vielleicht ist indessen bei Magencarcinomen eine gewisse Vermehrung vorhanden, die vielleicht bei etwas veränderter Methodik der Differentialdiagnose gegenüber anderen Magenerkrankungen nutzbar gemacht werden könnte.

Die Versuche von Groß und Reh haben für eine spezifische Diagnostik des Carcinoms aus dem Harn von Krebskranken, soweit die Salkowskische Methodik in Frage kommt, eine Bestätigung nicht ergeben. Auch sind ihre Untersuchungen noch zu wenig umfangreich, um ein endgültiges Urteil zu gewinnen. Ebensowenig konnte Ishioka sich von der spezifischen Bedeutung eines hohen kolloidalen Wertes für N im Urin von Krebskranken überzeugen, während allerdings Kojo bei Carcinom doppelt so viel durch Metallsalze fällbares N im Harn findet als bei Gesunden.

In jüngster Zeit haben Salomon und Saxl ebenfalls ihre Methode zu vereinfachen gesucht, um sie klinischen Zwecken zugänglicher zu machen. Sie glauben, anknüpfend an die von Weiß festgestellte Vermehrung des Neutralschwefels im Urin von Krebskranken, in dem schwefelhaltigen Bestandteil der Oxyproteinsäure diejenige Substanz gefunden zu haben, die sich am leichtesten bestimmen läßt. Ein Teil des Neutralschwefels im Harn — das ist der Schwefel der Oxyproteinsäure — läßt sich mit H_2O_2 in geringer Konzentration (3 : 200) zu Schwefelsäure oxydieren und als solche nachweisen. Es ließ sich mit dieser von den Autoren genau beschriebenen Methode ein deutlicher Unterschied zwischen Carcinomatösen und Nichtcarcinomatösen feststellen. Im Urin von 81 Carcinomatösen, darunter solchen im frühesten Stadium, fand sich 61 mal eine deutliche Reaktion (Niederschlag von Baryumsulfat), 10 mal eine schwach positive, 10 mal eine negative Reaktion. Unter

79 Kontrollfällen fanden sich keine oder doch nur schwach angedeutete Niederschläge von Schwefelsalzen im Urin, so daß Salomon und Saxl in diesem Befunde ein spezifisches Merkmal bei Krebskranken sehen, da auch wenig kachektische Kranke mit kleinen Carcinomen häufig die Reaktion geben, die unabhängig von der Kachexie und in gewissem Sinne auch von der Größe und dem Sitz des Tumors ist. Besonders auffallend ist das Verschwinden der Reaktion nach der Operation, das mehrmals zu beobachten war. Kaldeck hat diese Angaben nachgeprüft und fand bei 9 Carcinomen 4mal positive und 4mal negative Reaktion. Unter 37 Nichtcarcinomatösen waren 8 mit dauernder oder vorübergehender positiver Reaktion. Dagegen glaubt Pribram dem Harnbefund eine durch die Störungen des Carcinoms bedingte typische Bedeutung zuerkennen zu sollen.

Ob mit diesen modifizierten Methoden das gleiche Resultat wie in der ursprünglichen Arbeit von Salomon und Saxl erzielt wird, muß also noch weiter untersucht werden.

Vorläufig bleibt die Angabe von Salomon und Saxl bestehen, daß im Urin von Krebskranken die Oxyproteinsäure und mit ihnen parallel die polypeptidartigen Eiweißkörper auch in beginnenden Fällen von Carcinom vermehrt sind. Salkowski weist nun selbst darauf hin, daß der Stickstoff der alkoholunlöslichen oder kolloidalen Substanzen mit dem der Oxyproteinsäure durchaus nicht ganz zu identifizieren ist, obwohl diese letzteren wohl in jenen enthalten sind. Ob die Schwefelreaktion vollkommen mit der Vermehrung der Oxyproteinsäure einhergeht, ist doch noch nicht sicher. Man muß also zur Entscheidung der Frage, ob wir in diesen Harnbefunden eine Methode der spezifischen Diagnostik des Krebses zu sehen haben, die Angaben von Salomon und Saxl über den Befund der Oxyproteinsäuren nachprüfen. Das ist unbedingt nötig, obwohl die Methode sehr umständlich und nicht leicht auszuführen ist.

Bestätigt sich der Befund von Salomon und Saxl, so würden wir in ihm einen sehr bedeutsamen Fortschritt zu sehen haben. Was besonders auffällt, ist der Parallelismus des Verhaltens im Harn von Carcinomkranken und von Schwangeren. Auf sie fällt aber ein bezeichnendes Licht durch die Tatsache, daß auch im Blutserum von Schwangeren und Geschwulstkranken bedeutsame Übereinstimmungen gefunden wurden, die wir später noch ausführlicher zu besprechen haben. Hält man beide Befunde zusammen, so ergibt sich eine besonders große Wahrscheinlichkeit für die pathognomische Bedeutung der Befunde von Salomon, Saxl und Falk, die übrigens von Philosophow bestätigt werden.

Den fermentativen Vorgängen bei den bösartigen Geschwülsten ist seit den Arbeiten von Petry, Blumenthal, Wolff und Neuberg über die Veränderung der fermentativen Eigenschaften der malignen Tumoren eine erhöhte Aufmerksamkeit entgegengebracht worden.

Daß im Chemismus der Fermente des Körpers überhaupt, in ihrer Absonderung und Wirksamkeit bei den malignen Tumoren besondere

Verhältnisse vorliegen, wissen wir ja längst. Besonders für die Diagnose des Magencarcinoms hat ja das Verhalten der Fermente des Magensaftes von jeher große Bedeutung gehabt. Bekannt ist das Fehlen der Magenfermente bei Magencarcinom häufig schon im Beginn der Erkrankung. Obwohl darin kein spezifisches Diagnostikum des Magencarcinoms begründet ist, weil auch andere Erkrankungen dieselben Veränderungen zeigen können, so gehört doch das Fehlen der Fermente des Magensaftes zu den wichtigsten Symptomen für die Diagnose des Magencarcinoms.

In neuerer Zeit hat sich nun die diagnostische Forschung auch der Frage des Verhaltens der Fermente im Harn, Magensaft und Blut zugewendet. Wilenko hat auf Veranlassung von Strauß vergleichende Untersuchungen über die Pepsinabsonderung im Magen und die im Urin ausgeschiedenen Mengen des Pepsins angestellt und ist dabei zu dem Schlusse gekommen, daß für die Menge des im Harn erscheinenden Pepsins nicht so sehr die Menge des in den Magen secernierten als die Menge des von den Zellen in die Lymphbahn resp. in die Blutbahn abgegebenen Pepsins von Bedeutung ist, wie ja auch schon durch Grobers Versuche am Hunde bewiesen wäre.

Fuld und Hirayama konnten nun feststellen, daß im Harn von Kranken mit Magencarcinom das Fehlen des Harnpepsins regelmäßig zu sein scheint, während bei Carcinomen anderer Organe in der Mehrzahl der Fälle Harnpepsin vorhanden ist. Bei der Achylia gastrica ist hingegen Harnpepsin vorhanden, ein Befund, der gegen Carcinom differentialdiagnostisch in Betracht kommt. Demgegenüber haben nun Ellinger und Scholz bei Magencarcinomkranken kein einheitliches Verhalten des Harnpepsins nachweisen können. Sie fanden drei verschiedene Gruppen. In der einen war im Magensaft kein Pepsin nachweisbar, der Urin enthielt aber proteolytisches Ferment selbst in größeren Mengen. In einer zweiten Gruppe wies der Magen ebenfalls kein Pepsin auf, es war dabei auch im Harn keine Pepsinausscheidung zu bemerken. In der dritten Gruppe endlich waren Fälle, wo der Magensaft Pepsin enthält und ebenso regelmäßig Harnpepsin gefunden wurde. Ellinger und Scholz schließen daraus im Gegensatz zu Wilenko, Fuld und Hirayama, daß das Zusammentreffen des Fehlens oder einer sehr starken Reduktion des Magenpepsins mit reichlichen Harnpepsinmengen nach unsern bisherigen Erfahrungen für Carcinom zu sprechen scheint, daß jedenfalls bei unkomplizierten Achylien ein solches Verhalten nicht vorkommt. Takeda konnte die Angabe von Fuld und Hirayama von dem regelmäßigen Fehlen des Harnpepsins bei Magencarcinom ebenfalls nicht bestätigen. Er glaubt, daß die Pepsinausscheidung im Urin in einem gewissen Zusammenhang steht mit der Ausdehnung des Carcinomatösen Prozesses insofern, als erst bei sehr großer Ausdehnung des Carcinoms das Pepsin aus dem Urin zu verschwinden scheint. Besonders beim Pyloruscarcinom scheint das Harnpepsin zu fehlen. Eine Bedeutung für die Frühdiagnose des Carcinoms hat das Fehlen des Pepsins im Harn jedenfalls nicht. Bieling kommt zu dem gleichen

Schluß. Auch er findet in fortgeschrittenen Fällen von Magencarcinom ein Fehlen des Harnpepsins. Dagegen konnte er beim beginnenden Magencarcinom einen von andern Erkrankungen sich unterscheidenden Befund in der Pepsinausscheidung im Harn nicht feststellen, so daß dieser Methode eine spezifische Bedeutung nicht zukommen kann.

B. Magensaftuntersuchungen.

Die Diagnostik des Magencarcinoms hat uns den Mangel einer spezifischen Methode von jeher besonders fühlbar gemacht, weil der Symptomenkomplex des Magencarcinoms sich häufig mit dem gutartiger Erkrankungen deckt und auch das Verhalten der Salzsäure- und der Fermentabsonderung der Magendrüsen keine charakteristischen Eigenschaften zeigt. Es war also gegeben, daß nach spezifischen, vom Tumor selbst herrührenden Substanzen geforscht wurde.

Wohl der erste, der solche Untersuchungen anstellte, war H. Salomon. Er ging von dem Gedanken aus, daß vom Grund einer Geschwürsfläche im Magen eine Serumabscheidung stattfinden müsse, und daß somit aus der Menge des in den Magen hineinsecernierten Eiweißes Rückschlüsse auf die Natur der Magenoberfläche zu ziehen wären. Um nun die Eiweißmengen der Nahrung bei dieser Untersuchung auszuschalten, traf Salomon folgende Versuchsanordnung: Der Kranke erhielt vormittags flüssige Kost, Milch, Schleim usw., von mittags 2 Uhr an eine zugleich flüssige und eiweißfreie Kost, d. h. Bouillon, Kaffee, Wein, Tee, um eine völlige Reinwaschung des Magens zu erleichtern. Abends 9 Uhr wurde dann die letztere mit größeren Mengen Wassers vorgenommen, bis die Spülflüssigkeit wasserklar abfloß. Nachts darf keine Nahrung zu sich genommen werden. Am andern Morgen werden 400 ccm physiol. Kochsalzlösung in den Magen eingeführt, wieder zurückgehebert, nochmals einlaufen gelassen und wieder zurückgehebert, so daß die Flüssigkeit eine möglichst gründliche Abspülung der gesamten Magenoberfläche vorgenommen hat. Die zurückgeheberte Flüssigkeit wird alsdann auf ihren N-Gehalt nach Kjeldahl und auf ihren Eiweißgehalt nach Eßbach untersucht. Es zeigte sich nun bei Magencarcinomen eine intensive schnell flockig werdende Trübung mit dem Eßbachschen Reagenz (zwischen $^1/_{10}$ und $^1/_2{}^0/_{00}$ Alb.), und entsprechend waren auch die N-Werte der Waschflüssigkeiten bei den Carcinomen höher als bei anderen Magenkrankheiten und lagen zwischen 10—70 mg auf 100 ccm Waschflüssigkeit. Fälle solcher Art sind also nach Salomon für Carcinom verdächtig. Sigel untersuchte, inwieweit ein Carcinom der kleinen Kurvatur ohne fühlbaren Tumor von der einfachen Gastritis und auf der anderen Seite das gutartige Ulcus von der malignen Degeneration durch die Salomonsche Probe abgetrennt werden könnte. Während die Probe bei der letzteren im Stich läßt, kann sie bei der Trennung von nicht fühlbarem Ca und einfacher Gastritis von diagnostischer Bedeutung sein, da ihr positiver Ausfall für Carcinom spricht. Berent und Gutmann fanden ein negatives Resultat bei den Carcinomen ohne Ulceration, also bei den

meist diffus infiltrierend wachsenden auch palpatorisch nicht nachweisbaren Formen. Ihr positiver Ausfall ist jedoch diagnostisch sehr wichtig, da die Probe bei ulcerierendem Carcinom stets positiv ausfällt und die Differentialdiagnose gegen Ulcus ventriculi, wo sie ebenfalls positiv ist, durch andere Untersuchungsmethoden sicherzustellen ist. Während der negative Ausfall nicht beweisend ist, ist die positive Probe für die Annahme eines Carcinoms diagnostisch verwertbar. Reichenstein kommt zu einem negativen Ergebnis bei der Nachprüfung der Salomonschen Probe, während Orlowski für ihre diagnostische Bedeutung eintritt, da er bei Magencarcinom stets ca. $^1/_2{}^0/_{00}$ Eiweiß nach Eßbach bestimmt im Spülwasser fand. Schittenhelm und Lowes sprechen dem Stickstoffgehalt einen eindeutigen Wert nicht zu und prüften in einer Reihe von Fällen den Eiweißgehalt nur mit Eßbachs Reagenz. Sie kamen zu dem Resultat, daß die Salomonsche Probe ein wertvolles Hilfsmittel für die Erkennung inzipienter Magencarcinome ist, besonders da gutartiges Ulcus und chronische Gastritis niemals die hohen Werte zeigten wie die größtenteils durch Operation als solche bestätigten Carcinome des Magens. Nach Zirkelbach spricht eine starke Trübung des Spülwassers, noch mehr aber eine Stickstoffmenge von 30 mg für Magencarcinom. Der positive Ausfall ist zwar nicht beweisend, kann aber als brauchbares Symptom zur frühzeitigen Diagnose des Carcinoms verwendet werden. Reicher glaubt nicht, daß Schleimbeimengungen den Wert der Salomonschen Probe beeinträchtigen können, da ja solche Schleimmengen gerade beim Magencarcinom am häufigsten gefunden werden. Er bestätigt die Salomonschen Angaben im wesentlichen, hält jedoch nicht eine Serumausschwitzung von der ulcerösen Fläche des Carcinoms für die Ursache der Eiweißabscheidung, sondern die Abscheidung von Nucleinproteiden resp. von Purinbasen, die aus den zerfallenden Epithelien der Epithelgeschwulst herstammen.

Witte hat eine umfangreiche Nachprüfung aller dieser Arbeiten angestellt und ist zu dem Ergebnis gelangt, daß die Bestimmung nach Eßbach sowie die Stickstoffwerte im Magensafte gutartiger Erkrankungen fast konstant niedrigere Werte zeigen als bei malignen Neubildungen, und daß somit die Probe nach Salomon bei Magencarcinom eine konstante Erscheinung ist. Für das Zustandekommen eines positiven Ausfalls der Salomonschen Probe kommen nicht isoliert vorherschende Mengen von Mucin oder Serumalbumin oder gar Nucleoproteiden in Frage, sondern es bilden offenbar alle drei Komponenten in wechselnder Stärke je nach der Natur des Tumors und der Reaktion von seiten der Magenschleimhaut auf den Reiz desselben zusammen die Menge von Eiweißstoffen, die in erster Linie für das Vorhandensein eines Carcinoms im Magen verwertet werden kann. Witte hält auch die Ulceration nicht für die conditio sine qua non des positiven Ausfalls der Probe. Er glaubt, daß auch ein nicht ulcerierter Tumor sowohl durch die lebhafte Neubildung junger und die vermehrte Abstoßung untergehender Zellen, als auch durch die Reizwirkung auf die bisher nicht maligne erkrankten Gebiete der Magenschleimhaut im Sinne chronisch gastritischer Erkrankung eine solche Abscheidung

speziell von Nuclein- und Mucinstoffen bewirkt, so daß eine stärker meßbare Eiweißfällung im Eßbachschen Reagens resultieren kann. Goodmann sah nicht in allen Fällen von Carcinom eine positive Salomonsche Probe, findet aber in dem Filtrat eine Erhöhung der Phosphorsäure über 10 mg in 100 ccm Spülflüssigkeit, während sich im Magen von Nichtcarcinomatösen unter 10 mg zeigt. Das würde jedoch für die Salomonsche Probe sprechen, da ja gerade nach Reicher die Nucleoproteide, also die $P_2 O_5$-reichen Eiweißkörper in der Spülflüssigkeit vermehrt erscheinen. Yague sah jedoch die Salomonsche Probe positiv auch bei gutartiger Pylorusstenose ausfallen. Schupfer findet sie nur für ulcerierende Carcinome brauchbar, während Romano ihren Wert leugnet, da sie auch bei Schleimsecretion positiv ausfällt, bei nicht ulcerierten Carcinomen aber fehlt. Fränkel sah einen positiven Ausfall in 15 Fällen und glaubt, daß die Probe wohl für Carcinom spricht. Er empfiehlt ebenfalls lediglich die Untersuchung mit dem Eßbachschen Reagens und meint, daß die Stärke der Ulceration nicht allein maßgebend ist für den Ausfall, daß vielmehr auch der Grad der Retention dafür entscheidend ist. Boas sieht den Wert der Probe hauptsächlich in der Möglichkeit der Unterscheidung von chronischer Gastritis und Carcinom, während Ulcus ventr. und nicht ulcerierte Carcinome durch die Probe nicht unterschieden werden können. Das aber geht doch aus den meisten Untersuchungen hervor, daß wir in der Salomonschen Probe ein vorzügliches und in manchen Fällen entscheidendes Mittel zur Diagnostik der Magencarcinome haben. Ob dabei irgendwie für das Carcinom spezifische Eiweißsubstanzen in Frage kommen, müßte noch weiter untersucht werden.

Von anderen Gesichtspunkten gehen Neubauer und Fischer aus. Schon Emerson hatte festgestellt, daß im Carcinom des Magens ein Ferment enthalten ist, welches Eiweiß weitgehend abzubauen imstande ist. H. Fischer, der diese Untersuchungen fortsetzte, fand im carcinomatösen Magen Endprodukte der Eiweißspaltung; Leucin, Tyrosin, Arginin und Lysin, die im normalen Mageninhalt fehlen. Er schloß daraus auf die Gegenwart eines vom Carcinom abgesonderten spezifischen Ferments, eine Anschauung, der auch Rosenberg beitrat. Abderhalden hatte nun gefunden, daß sich im Krebseiweiß ein peptidspaltendes Ferment findet, das Eiweißkörper weit über die Stufen des Peptons abzubauen imstande ist und das sich im normalen Organeiweiß nicht nachweisen läßt. Neubauer und Fischer legten sich nun die Frage vor, ob es möglich wäre, ein Eiweißderivat zu finden, das nur im carcinomatösen Magen, nicht aber bei anderen Magenaffektionen weiter abgebaut werden könnte. Sie fanden, daß das Glycyltryptophan diesen Anforderungen entspricht, ein peptidartiger Körper, der nur im carcinomatösen Magensaft gespalten wird. Das abgespaltene Tryptophan gibt eine deutliche Farbenreaktion mit Bromdämpfen oder Bromwasser, wodurch der untersuchte Magensaft rosa bis rotviolett gefärbt wird. Verschiedene Fehlerquellen müssen jedoch beachtet werden, da z. B. Salzsäure das Ferment zerstört und auch Bakterien durch Filtration aus-

geschlossen werden müssen, ebenso Blut und Pankreassaft. Die Probe gestaltet sich alsdann folgendermaßen: Eine halbe bis dreiviertel Stunden nach einem Probefrühstück wird der Mageninhalt ausgehebert, auf Blut und Pankreas durch Gallenfarbstoffproben geprüft und filtriert. Gibt das Filtrat mit Bromwasser keine Rotfärbung, so werden davon 10 ccm mit Glycyltryptophan versetzt, zur Abtötung der Bakterien Toluol überschichtet und auf 24 Stunden bei 37° in den Brutschrank gestellt. Danach werden 2—3 ccm mit der Pipette entnommen, mit einigen Tropfen 3 prozentiger Essigsäure angesäuert und mit der Tropfpipette kleine Tropfen Bromwasser hinzugefügt, oder man läßt Bromdämpfe hineinfallen. Tritt nach Schütteln Rosafärbung ein, so ist freies Tryptophan in der Lösung. Damit konnten sie bei 17 klinisch sicheren Carcinomatösen stets positive Resultate feststellen, während bei 26 sicher nicht Carcinomatösen die Reaktion ausblieb und von 10 Carcinomverdächtigen Fällen 4 mal ein negativer Ausfall zu verzeichnen war. Kuttner und Pulvermacher verwendeten an Stelle des Glycyltryptophans das billigere Seidenpepton. Sie fanden im carcinomatösen Magensaft die Probe alsdann zwar verhältnismäßig oft auftreten, sahen aber in ihr nichts Spezifisches, da sie sich auch relativ häufig im ganz gesunden Magensaft nachweisen läßt. Diese im Magensaft Gesunder vorkommende Spaltung des Seidenpeptons ist zweifellsohne durch Pankreasferment bedingt, läßt sich aber von der durch die Anwesenheit des Carcinoms bewirkten Reaktion nicht unterscheiden. Lyle und Kober kommen bei etwas veränderter Technik, die vor Verwechselungen mit Trypsinwirkungen schützen soll, im allgemeinen zu Resultaten, die besonders dem negativen Befund eine Beweiskraft gegen die Carcinomdiagnose zusprechen, im übrigen aber bei positivem Ausfall immer noch Zweifel lassen, ob hier nicht auch gutartige Erkrankungen vorliegen können, wo die Probe durch Trypsinwirkungen (aus dem Pankreassaft stammend) hervorgerufen werden kann. Ley hält zwar auch das Vorhandensein eines besonderen Fermentes im carcinomatösen Magensaft für wahrscheinlich, seine Untersuchungen lassen jedoch die Probe von Neubauer und Fischer als unzuverlässig erscheinen. So fand sie sich auch bei 4 Fällen von einfachem Magenkatarrh. Oppenheimer kommt zu günstigeren Resultaten. Er glaubt, daß das häufige Zutreffen der Probe eine Wahrscheinlichkeitsdiagnose ermögliche und daß die Reaktion auch schon Resultate gibt, wenn die übrigen Carcinomsymptome noch nicht ausgeprägt sind. Er fand im Magensaft der Carcinomatösen auch eine Vermehrung der mit Essigsäure fällbaren Substanzen. Beide Methoden sollen einander ergänzen. Dagegen gelangt Pechstein zu der Anschauung, daß die Methode für eine Frühdiagnose des Magencarcinoms und auch für eine sichere Diagnosenstellung in späteren Stadien nicht zu gebrauchen ist, da 14 positiven Proben bei Magencarcinom 5 negative gegenüberstehen, während allerdings nur in einem Falle (unter 10) einer gutartigen Magenerkrankung die Reaktion positiv ausfiel. Leonart Ehrenberg glaubt der Probe ebenfalls jede diagnostische Bedeutung absprechen zu

müssen, da die peptidspaltende Eigenschaft des Magensaftes auch bei anaciden und leicht hypaciden Magensäften ziemlich regelmäßig sich zeige. Unter 9 Magencarcinomen war die Probe 4 mal positiv, von 12 Nichtcarcinomatösen gaben 5 eine positive und 7 eine negative Reaktion. Da zudem Ley und Pechstein hervorheben, daß das peptidspaltende Ferment wohl nur von ulcerierenden Carcinomen abgesondert wird, so wäre für die Frühdiagnose des Carcinoms die Neubauer-Fischersche Probe jedenfalls ungeeignet, was auch Boas betont. Immerhin halten Walker Hall und Scott Williamson die Reaktion einer weiteren Prüfung für wert, da sie unter 9 Carcinomen 6 mal eine positive Reaktion, 3 mal eine negative Reaktion, dagegen unter 16 Kontrollen niemals eine positive Reaktion feststellen konnten. Ebenso kommt Weinstein zu günstigen Ergebnissen. Es muß jedenfalls noch, wie auch Ohrl und Schittenhelm betonen, weiteren Untersuchungen die Entscheidung überlassen bleiben, ob es sich im carcinomatösen Magen um spezifische Fermente handelt, die sich vom tryptischen Ferment des Pankreas unterscheiden und trennen lassen. Auch wenn sich die Methode nur für ulcerierende Carcinome bewährt, wäre ein positives Ergebnis doch von Wert. Barlocco bestimmte nach der von Sörensen angegebenen Methode der Formoltitrierung die Fähigkeit des Magensaftes, hinzugefügtes Eiweiß zu Aminosäuren abzubauen und fand bei 2 Fällen von Magenkrebs eine deutliche Steigerung des Aminosäurenstickstoffs. Ob dieser Methode ein Wert für die Diagnose des Magenkrebses zukommt, läßt sich aus diesen wenigen Untersuchungen nicht schließen. Walter Wolff und Junghans untersuchten das im Magensafte gelöste Eiweiß mit Hilfe eines Reagens von Phosphorwolframsäure 0,3, Acid. hydrochl. per 1,0 Alkohol (96 Proz.) 20,0, Aqu. dest. ad. 200,0 und fanden in 8 Carcinomfällen einen auffallend hohen Gehalt von gelöstem Eiweiß bei ganz niedrigen Pepsin- und Salzsäurewerten. Sie vermuten, daß dieses Verhalten durch das Zusammenwirken mehrerer Faktoren bedingt ist. Einmal kommt das von ulcerierenden Tumoren abgesonderte Eiweiß in Frage, zweitens eventuell fermentative Prozesse nach Art von Neubauer-Fischers Befunden, und endlich ist es möglich, daß bei Magencarcinomen durch die gleichzeitig vorhandenen schweren Schädigungen der Mucosa das Resorptionsvermögen herabgesetzt ist. Ob diese Angaben zur Frühdiagnose des Krebses beitragen werden, müssen weitere Prüfungen ergeben.

Während alle drei Methoden rein chemisch-biologischer Art sind, haben Grafe und Römer den Befund von hämolytischen Substanzen in bösartigen Geschwülsten für die Diagnose des Magencarcinoms nutzbar zu machen versucht. Das Verfahren gestaltet sich so, daß 3 Viertelstunden (nach Fabian) nach einem Ewaldschen Probefrühstück der Mageninhalt mit 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung ausgehebert wird, alsdann filtriert und das Filtrat mit Normal $^1/_1$NaOH gegen Lackmuspapier neutralisiert wird. Auf je 20 ccm wird alsdann noch 0,8 ccm $^1/_{10}$ Normal NaOH hinzugefügt, um die etwa beim Schütteln noch freiwerdende Säure zu neutralisieren. Darauf wird 12 Stunden lang mit

der doppelten Menge Äther im Schüttelapparat geschüttelt, die Ätherschicht abgehebert oder abzentrifugiert und die untere Schicht nochmals auf Alkalescenz geprüft. Der Äther wird verjagt, der kaum sichtbare Rückstand mit 0,85 Proz. NaCl-Lösung (1 ccm auf je 10 des filtrierten Magensaftes) aufgenommen und zu einer feinen Emulsion mittels Glasstabes verrieben. Je ein Reagensglas wird mit 1,0, 0,5, 0,3, 0,1 der Emulsion angesetzt und je 1 ccm einer 5 proz. mehrfach gewaschenen frischen Blutkörperchenaufschwemmung hinzugefügt und auf 3 ccm mit 0,85 proz. NaCl-Lösung aufgefüllt. Nach dreistündigem Stehen im Brutschrank (ein- bis zweimaliges Schütteln) wird die Probe über Nacht auf Eis gestellt und am nächsten Tage die Hämolyse geprüft. Völlige Lösung der Blutkörperchen ohne Braunfärbung bedeutet einen positiven Ausfall der Probe.

Grafe und Römer fanden nun im Magensaft von 20 Gesunden keine Hämolyse, ebensowenig bei 24 Magengeschwüren und 31 anderen Magenerkrankungen. Dagegen zeigte sich Hämolyse in 19 Fällen von sicherem Magenkrebs und ebenso bei 17 nur klinisch diagnostizierten Magencarcinomen und unter 16 Fällen von Krebsverdacht. In einer zweiten Reihe von Untersuchungen fanden sie Hämolyse bei 21 sicheren Carcinomen, bei 24 Ulcusfällen nur in 6 schweren Fällen. Unter 46 verschiedenen Magenerkrankungen war nur 9 mal eine positive Reaktion zu verzeichnen. Hier handelte es sich um Gastroptosen, wo offenbar Pankreassaft zurückgeflossen war. Kunz fand in allen Fällen von Carcinom sichere Hämolyse, die in allen Kontrollen fehlte. Die wirksame Substanz hat Säureeigenschaften, ist in Äther und Alkohol löslich, koktostabil und wirkt schon in kleinsten Mengen hämolytisch auf Tier- und Menschenblut. Grafe und Römer glauben, daß die hämolytische Substanz ein Lipoid ist, dessen aktiverer Teil eine Ölsäure bildet. Die Substanz stammt wahrscheinlich aus der carcinomatösen Magenwand. Außer bei Carcinomen des Magens fand sie sich nur noch einmal bei einem jungen chlorotischen Mädchen, wahrscheinlich mit Ulcus ventriculi. Da die Hämolyse hier jedoch rascher eintrat als bei den Carcinomatösen, glauben Grafe und Römer in diesem Falle ein anderes Hämolysin (Lecithin?) annehmen zu sollen. Fey und Lefmann fanden Hämolysine jedoch unter 17 nicht carcinomatösen Erkrankungen 14 mal und glauben, daß der Ätherextrakt immer dann hämolytisch wirkt, wenn das Spülwasser gallig gefärbt war oder wenn sich Trypsin mit Sicherheit durch die Fibrinkarminverdauungsprobe nachweisen ließ. Sie vermuten deshalb, daß die von Grafe und Römer gefundenen Hämolysine beim Magencarcinom aus dem Duodenalinhalt stammen und mit einer spezifischen Eigenschaft des Magencarcinoms nichts zu tun haben. Sisto und Jona konnten die Hämolyse in 7 Fällen von schwerem Magencarcinom feststellen, dagegen bei allen anderen Fällen von verschiedensten Krankheiten nur zweimal und in einem davon nicht ständig, während Livierato zu demselben Ergebnis wie Fey und Lefmann kommt, da er die Hämolyse ebenso oft auch im Mageninhalt bei verschiedenen nicht carcinomatösen Affektionen feststellen konnte. Fabian vermißte

jedoch die Hämolyse unter 12 Carcinomen des Magens fünfmal. In zwei besonders schweren Fällen von Ulcus ventriculi fand sich eine Hämolyse, während sie in allen andern Fällen von Ulcus und ebenso bei andern Magenaffektionen fehlte. Auch in einem Falle von Lymphosarcoma ventriculi war die Reaktion positiv. Fränkel fand die Hämolyse positiv in 15 unter 21 Fällen von sicherem Magenkrebs, aber auch in 8 Fällen unter 21 nichtcarcinomatösen Kranken. Er spricht der Methode eine wesentliche Bedeutung für die Diagnose nicht zu. Grafe und Römer halten an der Richtigkeit ihrer Beobachtungen fest. Grafe hebt jedoch hervor, daß sie niemals die Spezifizität der Methode behauptet haben, da bei Rückfluß von Darmsaft ebenfalls Hämolyse auftritt. Jedenfalls soll bei Innehaltung ihrer genauen Angaben die Fehlerquelle der Methode nicht erheblich sein. Es muß jedenfalls der Zukunft überlassen bleiben, ob eine Trennung der verschiedenen Hämolysine nicht möglich ist. Bis dahin bleiben jedenfalls alle diese Versuche zur Feststellung bestimmter Veränderungen des carcinomatösen Mageninhalts nicht ohne Bedeutung und werden ohne Zweifel weitere Anregungen bieten. Rose hält sowohl die Salomonsche Probe wie die von Grafe und Römer für wertvolle Unterstützungsmittel bei der Diagnose des Carcinoms im Magen, ebenso wie das Ohrl und Schittenhelm für die Neubauer-Fischersche, sowie die von Grafe und Römer ebenfalls betonen.

Die biologische Reaktion der Anaphylaxie hat Livierato zur Diagnose des Magencarcinoms verwendbar zu machen gesucht. Er fand, daß der sterile neutralisierte Magensaft von Magengesunden auf Tiere bei subduraler Injektion keinerlei Wirkung ausübt, auch nicht bei Verwendung einer Menge von 1,0 ccm. Dagegen wirkt der Mageninhalt von Kranken mit Magencarcinom stark toxisch, so daß er schon in Dosen von $^1/_{10}$ ccm den Tod herbeiführt. Noch wichtiger ist folgender Versuch. Die Injektion von $^1/_{20}$ ccm des Magensaftes von Carcinomkranken (Ca. ventr.) übt bei normalen Tieren keine Wirkung aus. Werden aber Tiere mit einem wässerigen Mammacarcinomextrakt vorbehandelt, so bewirkt die Injektion einer Dosis von $^1/_{20}$ ccm sofortige Zeichen deutlicher Anaphylaxie. Diese treten bei den vorbehandelten Tieren nicht auf, wenn man die gleiche Dosis des Magensaftes Gesunder oder Ulcuskranker injiziert. Ebensowenig werden sie durch größere Dosen des Magensaftes Gesunder ausgelöst. Unter den anaphylaktischen Symptomen ist die Temperaturherabsetzung häufig, aber nicht sicher vorhanden. Livierato glaubt, daß es die biochemischen Produkte der Sekretion des Carcinoms und Zerfallstoffe sind, die die anaphylaktischen Erscheinungen der mit Mammakrebs vorbehandelten Tiere hervorrufen. In neuern Untersuchungen findet er diese Reaktion typisch für Magencarcinom. Carcinome anderer Organe geben sie nicht. Bestätigt sich diese Vermutung Livieratos, so hätten wir hier eine spezifische Reaktion, die die Diagnose Magencarcinom sichern könnte. Wir werden später sehen, daß die Anaphylaxie auch in anderer Beziehung zur spezifischen Diagnostik des Magencarcinoms verwendet wird.

Schon früher hat Maragliano mitgeteilt, daß ihm der Nachweis

spezifischer Substanzen im Mageninhalt bei Magencarcinom gelungen sei. Er verfährt folgendermaßen: Am Vortage des Versuches gibt er eine Salomonsche Diät mit flüssiger, von Mittag an eiweißfreier Kost. Abends alsdann Magenspülung bis zur völligen Klarheit des Waschwassers. Nach dem Trinken von $^1/_2$ Glas phys. Kochsalzlösung am nächsten Morgen Ausheberung. Von der ausgeheberten Flüssigkeit injiziert er 10 mal Kaninchen je 15 ccm. Zu dem nach dieser Zeit gewonnenen Serum dieser Tiere setzt er im Verhältnis 1 : 50 eine Menschenblutlösung hinzu; die über dem sich bildenden Präcipitat stehende Flüssigkeit wird abzentrifugiert und noch einmal mit Blutlösung versetzt, wobei ein neues Präcipitat nicht aufzutreten pflegt. Nachdem so die mit normalem Menschenserum auftretende Präcipitatbildung elektiv beseitigt ist, wird die Flüssigkeit mit dem nach Salomons Verfahren zu gewinnenden Magensaft der Magencarcinomatösen versetzt. Es zeigte sich alsdann ein spezifisches Präcipitat, das bei Vermischung mit gesunden Magensäften stets fehlte. Um auszuschließen, daß etwa normales menschliches Serum, Wundsekret oder normale menschliche Magenepithelien neben der spezifischen Krebssubstanz die Reaktion verursachen, verfuhr Maragliano so, daß er Magensaft von Nichtcarcinomatösen mit reichlichen Epithelien, normalem Blutserum und Sekret nichtkrebsiger geschwüriger Prozesse miteinander vermischte, die gesamte Mischung mit dem Serum wie oben vorbehandelter Kaninchen versetzte und von dem entstehenden Präcipitat wieder abzentrifugierte. Die abpipettierte Flüssigkeit, die mit Serum, Mageninhalt Gesunder und dem Wundsekret nichtcarcinomatöser Wunden kein Präcipitat mehr gab, zeigte mit carcinomatösem Magensaft doch noch einen spezifischen Niederschlag.

Serafini und Dietz konnten in einzelnen Fällen mit dieser Methode positive Erfolge erzielen, doch erscheint ihnen die diagnostische Anwendung der Reaktion im allgemeinen noch nicht begründet. Santini glaubt, daß die Reaktion durch Peptone im Magensaft hervorgerufen wird, die aus den Speisen herstammen. Sie enthält nichts Spezifisches. Eine zweite Präcipitation nach dem Vorgange Maraglianos konnte er überhaupt nicht erzielen. Dagegen hat Barnes die Angaben Maraglianos bestätigen können.

Auch eine spezifische Komplementablenkung will Livierato im carcinomatösen Mageninhalt gefunden haben. Der Magensaft von carcinomatösen Magenkranken wurde unter Druck filtriert, durch Zusatz von 10 proz. Natronlage neutralisiert, eine Stunde bei 60° erhitzt und dann im Eisschrank gehalten. Die Tumorextrakte stellte er sich mit physiologischer Kochsalzlösung her und hielt sie nach der Filtration ebenfalls im Eisschrank, Bei 8 Carcinomen des Magens wurde siebenmal im Magensaft eine die Hämolyse hemmende Substanz festgestellt.

Jedenfalls ermuntern alle diese Angaben über das Vorkommen spezifischer Reaktionen im Mageninhalt bei Carcinom des Magens zur Nachprüfung und Anregung weiterer Arbeiten. Sie geben neue aussichtsreiche Gesichtspunkte für die spezifische Diagnostik des Carcinoms.

C. Die spezifische Diagnostik des Blutes.

a) Fermentreaktionen.

Eduard Müller und Georg Jochmann hatten eine Methode angegeben, mit der es gelingt nachzuweisen, daß menschliches Serum die eiweißlösende Kraft des von ihnen gefundenen Leukocytenferments aufhebt bzw. abschwächt. Sie selbst sowohl als Kolaczek, Bittorf, Wiens u. a. verwendeten als Testobjekt entzündlichen Eiter auf der Löfflerplatte und fanden mit dieser Methode ein sehr verschiedenes antifermentatives Verhalten des Blutserums bei den verschiedensten pathologischen Zuständen. Wiens kam auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, daß bei jeder mit schwerer Schädigung des Organismus verbundenen konsumierenden Krankheit, wie Krebs oder Tuberkulose, eine Vermehrung des Antifermentgehalts des Blutserums eintrete, die jedoch nicht spezifisch und daher auch diagnostisch nicht zu verwerten sei. Klieneberger und Scholz konnten zwar große Differenzen des Hemmungsvermögens im Serum von Gesunden und Kranken konstatieren, fanden jedoch darin wenig Konstanz und glauben nicht, das gesetzmäßige Beziehungen zwischen Krankheit und Antifermentgehalt des Serums bestehen. Auf Veranlassung von Brieger suchte nun Marcus eine Methode, bei der an Stelle des Eiters ein anderes proteolytisches Ferment, das leicht zu beschaffen wäre, verwendet werden könnte. Als einen solchen einfach zu handhabenden Testkörper fand Marcus das Trypsin.

Mit diesem Verfahren prüfte nun Marcus, ob in gewissen krankhaften Zuständen die schon von anderen Autoren festgestellte Fähigkeit des Blutserums, die eiweißverdauende Kraft des Trypsins herabzusetzen, Veränderungen darbiete. Die von Brieger veranlaßten Untersuchungen führten alsdann zu den von Brieger und Trebing durchgeführten Untersuchungen über das antitryptische Verhalten des Blutserums bei Carcinomatösen. Schon früher hatte übrigens H. Salomon mitgeteilt, daß im Blute des Krebskranken wahrscheinlich ein antiproteolytisches Ferment vorhanden sei, das er als Antiferment gegen ein in den Krebszellen produziertes Ferment auffaßte. Brieger und Trebing fanden jedoch, daß es sich um ein antitryptisches Ferment handelt, das beim Carcinom eine auffällige Vermehrung gegen die Norm zeigte. Zur Prüfung der Blutsera diente das von Marcus ausgearbeitete Verfahren. Als Testkörper zur Prüfung der antiproteolytischen Kraft des Serums diente in den ersten Versuchen eine 1 proz. Trypsinlösung, die mit dem zu untersuchenden Blutserum vermischt auf Löfflerplatten getupft wird. Im einzelnen verfuhren Brieger und Trebing so, daß sie je 1 Platinöse des zu untersuchenden Serums mit je $^1/_2$, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, in manchen Fällen bis zu 20 Platinösen der 1 proz. Trypsinlösung vermischten. Von dieser Mischung kamen bis zu 11 auf eine Löfflerserumplatte, die für 24 Stunden bei 55° im Brutschrank gehalten wird. Während sich nun im normalen Blut ergab, daß das Normalserum so viel Hemmungskraft besitzt, um noch bei der dreifachen Menge der

1 proz. Trypsinlösung jede Dellenbildung (das Zeichen der verdauenden Wirkung des Trypsins auf der Serumplatte) zu verhüten, zeigte sich bei Carcinomkranken fast konstant eine Vermehrung der hemmenden Kraft auf über 6:1. Meistens lagen die Werte noch höher. Neuerdings empfiehlt Marcus als Testlösung 0,1 g Trypsin mit 5 ccm Glycerin und 5 ccm destill. Wasser gut durchzuschütteln, eine halbe Stunde lang im Brutschrank bei 55° stehen lassen und nach nochmaligem Durchschütteln von neuem zu filtrieren. Diese Lösung soll dauernd haltbar sein und eine exakte Dosierung gewährleisten. Außerdem empfiehlt er, die Löfflerplatten nicht mehr bei 55°, sondern bei 37° 5 Stunden lang stehen zu lassen. Man braucht auch nicht Serum zu nehmen, sondern kann zur Prüfung auch das aus einer kleinen Stichwunde herausquellende Blut direkt verwenden. Als Titer dieser neuen Testlösung gilt 1 : 1, d. h. sie bildet Dellen auf der Löfflerplatte, wenn gleiche Mengen Blut hinzugefügt werden. Nach den Angaben von Marcus soll ein Teil der antitryptischen Wirkung des Blutes an das Fibrin gebunden sein.

In einer zweiten Mitteilung von Brieger und Trebing berichten sie über weitere Erfahrungen mit der Antitrypsinreaktion und kommen zu dem Schlusse, daß sie ihre Methode in Verbindung mit den klinischen Symptomen als differentialdiagnostisch verwendbar bei der Erkennung des menschlichen Krebses ansprechen. Doch geben sie an, daß die Vermehrung des Antitrypsingehalts eine Reaktion der Kachexie ist und infolgedessen auch bei verschiedenen anderen Erkrankungen, die zu Kachexie führen, ebenfalls vorkommt. Freilich glauben Brieger und Trebing, daß die Carcinose und ebensowohl auch die Sarkomatose ziemlich frühzeitig eine noch für das klinische Auge unbemerkbare Kachexie bedingen, daß also die Reaktion besonders in diesen Fällen eine unterstützende differentialdiagnostische Bedeutung habe. Dagegen ist freilich einzuwenden, daß die Kachexie lediglich durch einen exakten Stoffwechselversuch festgestellt werden kann. Erst eine negative N-Bilanz ist das Zeichen einer Kachexie. Gerade im umgekehrten Sinne kommen aber viel mehr Täuschungen vor. Anscheinend kachektische Kranke können einen durchaus normalen Stoffwechsel zeigen, haben also in Wirklichkeit gar keine Kachexie. Die Kachexie tritt also viel später ein als nach dem Aussehen vermutet wurde.

Die Angaben von Brieger und Trebing wurden selbstverständlich von den verschiedensten Seiten nachgeprüft. v. Bergmann und Bamberg und v. Bergmann und Kurt Meyer arbeiteten mit der Fuld-Großschen Methode des Antitrypsinnachweises. Dabei werden fallende Mengen von Trypsinlösung mit Kochsalzlösung auf ein gleiches Volumen gebracht, mit der gleichen Menge einer Caseinlösung gemischt, eine halbe Stunde lang in den Thermostaten gebracht, alsdann zu jedem Röhrchen einige Tropfen Essigsäurelösung hinzugefügt und festgestellt, in welchem Röhrchen zuerst eine Trübung aufgetreten ist Diese ist ein Zeichen dafür, daß nicht alles Casein verdaut worden ist. Die antitryptische Kraft des Blutserums wird nun so bestimmt, daß man eine

2proz. Serumverdünnung in NaCl-Lösung (physiologisch) in Mengen von je 0,5 ccm in 6 Reagensgläser bringt. Dann fügt man die eben komplett verdauende Dosis der Trypsinlösung und in den andern Röhrchen je um 0,1 ccm steigende Mengen der Lösung hinzu, die alsdann auf ein gleiches Volumen gebracht werden. In jedes Röhrchen kommen 2 ccm Caseinlösung, und alle Röhrchen werden in den Brutschrank gestellt ($^1/_2$ Stunde lang). Dann säuert man mit Essigsäurelösung an und stellt fest, in welchem Röhrchen eben die Trübung beginnt, d. h. welche Trypsinmenge durch 0,01 ccm Serum in ihrer Verdauungswirkung gehemmt wird. Diese Methode halten sie für genauer als die von Marcus, während Trebing und Disselhorst auf Grund vergleichender Untersuchungen behaupten, daß die Fuld-Großsche Methode zwar hohe Hemmungswerte nachweisen aber genaue Grenzwerte nicht bestimmen lasse.

v. Bergmann und Meyer fanden in fast allen Fällen von Carcinom (92,7 Proz.) eine Vermehrung des Antitrypsingehalts, freilich auch in 57 Proz. bei andern Affektionen, wo für die Annahme eines Carcinoms kein Anhaltspunkt war. Nur in 5 Proz. der Carcinomfälle versagte die Reaktion. Sie legen daher den Hauptnachdruck auf das Negative und betonen, daß ein normaler und subnormaler Antitrypsingehalt mit großer Wahrscheinlichkeit gegen die Diagnose Carcinom spricht. Da sie aber auch wie Brieger und Trebing häufig bei Konsumtionskrankkeiten eine positive Reaktion konstatierten, so wollen sie den positiven Befund nur mit großer Vorsicht für die Diagnose Carcinom verwenden. Eine Vermehrung des Antitrypsins im Serum ist ein, allerdings nur ein einzelnes unterstützendes diagnostisches Moment, namentlich dann, wenn differentialdiagnostisch die Krankheiten nicht in Frage kommen, die ebenfalls besonders häufig eine vermehrte Antitrypsinmenge erkennen lassen.

Sie heben aber hervor, daß sie die Reaktion auch in 2 Fällen von Carcinom fanden, wo weder allgemeine Metastasen noch eine sichtbare Kachexie bestand. Auch können sie sich der Ansicht von Brieger und Trebing, daß es sich um ein Symptom der Kachexie handelt, nicht anschließen, da in schweren Fällen von Kachexie bei anderen Krankheiten die Reaktion negativ blieb. Was die Ursache des Phänomens anlangt, so denken sie an das vermehrte proteolytische Eiweißferment der Krebstumoren. Die von Brieger und Trebing konstatierte Tatsache, daß durch Darreichung von Pankreon die Hemmungskraft des Blutserums von Carcinomatösen herabgedrückt werden kann, konnten v. Bergmann und Meyer nicht bestätigen.

Herzfeld hat mit der Fuld-Großschen Methode gearbeitet und fand in 81 Proz. aller Carcinome positive Reaktion. Allein er sah auch bei schweren Phthisikern, bei Anämien, Nephritis, ja selbst bei Normalen zuweilen eine Vermehrung des antitryptischen Ferments. Er glaubt, daß es sich also um eine allen Kachexien zukommende Erscheinung handelt und schließt sich v. Bergmann und Meyer dahin an, daß eine positive Reaktion keine Schlüsse gestattet, wohl aber ein negativer Befund hier und da neben andern Hilfsmitteln für die Diagnose heran-

gezogen werden kann. Landois findet zwar eine Erhöhung des antitryptischen Index im Blute von Krebskranken gegenüber der Norm. Auch bei Gesunden läßt sich jedoch die gleiche Erscheinung beobachten, so daß der positive Befund im Einzelfall nichts besagt. Da auch bei septischen Prozessen eine Erhöhung des Antitrypsingehalts sich findet, sieht Landois in der Reaktion lediglich eine Antwort des Organismus auf den starken Leukocytenzerfall und ein Freiwerden des Leukocytenferments, wobei sich ulcerierte Tumoren, Phlegmonen und Abscesse vollkommen gleich verhalten. Bei nicht ulcerierenden Tumoren fehlt die Reaktion. Kurt Meyer beobachtete zwar einen erhöhten Antitrypsingehalt außer bei Carcinom noch in zahlreichen anderen Krankkeiten, so besonders bei Morbus Basedowii, will jedoch der Reaktion in manchen Fällen einen diagnostischen Wert nicht absprechen, während Schorlemner und Selter die diagnostische Verwertung des Phänomens ablehnen, da sie unter ihren 12 klinisch sicheren Fällen 8mal ein negatives Ergebnis hatten. Die 4 positiven Fälle waren alle schwer kachektisch. Sie finden die Reaktion auch bei gutartigen Magendarmerkrankungen und glauben demnach, daß mit der Reaktion für die Diagnose der Carcinome des Magen-Darmtractus nichts gewonnen ist. Weinberg und Mello fanden in 60 Proz. aller Carcinome eine Erhöhung des Antitrypsingehalts. Andererseits konnten sie dasselbe Verhalten so oft bei anderen Affektionen konstatieren, daß sie die Methode nicht als diagnostisch für Krebs verwertbar anerkennen wollen. Hort fand eine Zunahme des Antitrypsins mit dem progredienten Verlauf des Carcinoms.

Auch bei sehr vielen chronischen Infektionskrankheiten beobachtete er eine Erhöhung des antitryptischen Index im Blute, immerhin meint er dem negativen Befund, also dem normalen Verhalten des Antitrypsins, ein gewisses Gewicht gegen die Diagnose Carcinom zuerkennen zu sollen. Braunstein sah die Reaktion bei mancherlei mit Körpereiweißzerfall einhergehenden Krankheiten, hält sie also nicht spezifisch für Carcinom, obwohl er sie für manche Fälle bei beginnendem Krebs differentialdiagnostisch verwerten will. Winogradow legt Wert nur auf den negativen Ausfall der Reaktion. Der positive Ausfall ist nicht beweisend für Carcinom. Carpi konstatierte ebenfalls bei Carcinomatösen sowohl als auch bei vielen anderen Konsumtionszuständen die Zunahme der antitryptischen Kraft des Blutserums und sieht einen gewissen Parallelismus in dem Auftreten der Reaktion und dem Verhalten des allgemeinen Ernährungszustandes. Da aber die positive Antifermentreaktion bei einer ganzen Reihe von verschiedenen Krankheiten vorkommt, ist sie differentialdiagnostisch nicht zu verwerten. Launoy untersuchte das Verhalten des antitryptischen Index beim Lymphosarkom des Hundes, dem bekannten von Sticker hauptsächlich studierten Tumor, fand hier aber keine Erhöhung. Satta und Gastaldi fanden in der Cerebrospinalflüssigkeit nur in seltenen Fällen ein antitryptisches Ferment (bei Meningitis tuberculosis und epidemica). Weil teilt 63 Proz. positive Beobachtungen mit, Poggenpohl sogar 93 Proz.,

Bayly 86 Proz. positive Reaktionen bei Carcinomatösen. Orszag und Barsza legen Wert nur auf den negativen Ausfall der Probe, die nach ihren Erfahrungen in zweifelhaften Fällen gegen die Carcinomdiagnose spricht. Torday findet bei seinen umfangreichen Untersuchungen so schwankende Verhältnisse bei Gesunden, Carcinomatösen und auch anderen Erkrankungen, daß er in dem Verhalten des Antitrypsins nichts Spezifisches weder für maligne Tumoren noch auch sonst finden kann.

Brenner gelangt ebenfalls zu einer ablehnenden Beurteilung der Antitrypsinbestimmung für die Diagnose des Carcinoms, da er auch z. B. bei Anämischen hohe Antitrypsinwerte feststellen konnte. v. d. Heyde und Krösing fanden in 80—90 Proz. aller Carcinome des Uterus eine positive Reaktion, und Pinkus glaubt im Gegensatz zu den vielfachen absprechenden Urteilen der Antitrypsinbestimmung des Blutes eine große Bedeutung als Hilfsmittel für die Carcinomdiagnose an der Hand des klinischen Krankheitsbildes zusprechen zu müssen. Unter 98 Krankheitsfällen ließ ihn die Reaktion nur 8mal im Stich.

Ebenso widerspruchsvoll, wie die Briegersche Antitrypsinbestimmung für die Carcinomdiagnose bewertet wird, ist auch ihre theoretische Erklärung. Brieger selbst hat sie als Ausdruck der Kachexie angesehen, während v. Bergmann und Meyer, wie erwähnt, die Vermehrung des Antitrypsins auf die Tätigkeit der spezifischen proteolytischen Fermente der Krebszellen zurückzuführen geneigt sind. Bestätigt sich diese Annahme, so hätten wir immerhin Aussicht, schließlich in irgend einer Weise die Reaktion zu einer spezifischen zu gestalten. Herzfeld fand beim hungernden Hunde keine Zunahme der antitryptischen Kraft des Blutes, während Fürst bei hungernden Meerschweinchen die Antitrypsinmenge des Serums in einem bestimmten Verhältnis zu der sich einstellenden Körpergewichtsabnahme fand. Mit dem fortschreitenden Abnehmen des Gewichts geht eine Steigerung des Antitrypsins einher.

Schon diese Versuche sprechen unbedingt dagegen, daß der Antitrypsinvermehrung irgend eine spezifische Bedeutung zukommt. Durch die Untersuchungen von Braunstein konnte alsdann gezeigt werden, daß der Antitrypsingehalt des Blutes durchaus abhängig ist von einem Eiweißzerfall im Organismus. Bei künstlich erzeugtem Eiweißzerfall durch Phloridzin- oder Phosphoreinspritzungen oder intraperitonele Injektionen sterilen Leberbreis, wobei das zugeführte Lebereiweiß in der Bauchhöhle autolysiert wird, kommt es zu einer vermehrten Antitrypsinbildung im Blute. Dasselbe wird durch Injektion von Krebsgewebe erreicht. Damit ist bewiesen, daß nicht die Tätigkeit spezifischer proteolytischer Fermente die Reaktion hervorruft, sondern daß die bei jedem Zellzerfall freiwerdenden intracellulären proteolytischen Fermente die Reaktion hervorrufen. So ist denn auch erklärlich, daß andere mit gesteigertem Eiweißzerfall einhergehende Krankheiten wie Basedow, Phosphorvergiftung, Myxödem zu einer Steigerung der Antitrypsinmenge des Blutes führen. Landois hingegen glaubt, daß die in den ulcerierenden Krebsen vorhandenen Leukocyten die Ursache der antitryptischen Fermente im Blute seien. Er glaubt

nicht, daß proteolytische Fermente als Ursache in Betracht kommen, auch nicht an einen Zusammenhang mit der Kachexie, da er z. B. bei einer an hysterischer Appetitlosigkeit leidenden extrem abgemagerten Patientin keine Erhöhung der antitryptischen Kraft des Blutes fand. Da zudem bei septischen Prozessen die Antitrypsinmenge des Blutes mit der Höhe der Erkrankung zusammenfällt, während nach dem Abfall des Fiebers der antitryptische Index sinkt, glaubt er in dem Antiferment des Blutes den durch den Leukocytenzerfall gebildeten Antikörper gegen das Leukocytenferment sehen zu sollen. Auch Eisner kommt zu dem gleichen Resultat. Auch er findet, daß der Antitrypsingehalt von der Leukocytose und dem vermehrten Untergang der Leukocyten abhängig ist, daß also kein spezifischer Befund bei Carcinomen vorliegt, glaubt vielmehr, daß die Reaktion unter dem Einfluß der proteolytischen Wirkung der Leukocyten auf die Einschmelzung des Körpergewebes zustande kommt.

Kurt Meyer ist der Ansicht, daß es sich bei der Reaktion um Bildung echter Antikörper, nicht aber um eine allgemeine Fermenthemmung handelt, da, wie auch Eisner bestätigt, andere Fermente durch das Blutserum der die Antitrypsinreaktion gebenden Kranken nicht gehemmt werden. Er bezieht die Reaktion auf eine Antikörperbildung gegen proteolytische Fermente, wobei er es offen läßt, ob nicht das Trypsin des Pankreas die Reaktion auslöst, also die Rolle des Antigens bildet. Amhard hat ja gemeint, die Antitrypsinbildung bei Magencarcinomen auf eine gesteigerte Trypsinbildung beziehen zu sollen, die kompensatorisch für den Ausfall der Magensekretion eintreten sollte. Gegen die Annahme, daß das Leukocytenferment die Ursache der Erscheinung ist, führt er die Antitrypsinvermehrung bei Basedow, akutem Gelenkrheumatismus, Endocarditis, Carcinom ohne Zerfall usw. an, wo von einer Leukocytenvermehrung keine Rede sein kann. Auch ist die Reaktion keineswegs nur bei Kachexien zu beobachten, sie ist keine Kachexiereaktion, wie Brieger und Trebing annehmen, da sie ja bei einer Reihe akut fieberhafter Krankheiten ohne jede Spur von Kachexie vorkommt. Durch experimentelle Untersuchungen konnte er feststellen, daß bei Vergiftungen von Kaninchen, die mit bedeutender Gewichtsabnahme einhergehen, z. B. Phosphorvergiftung, der Antitrypsintiter nicht beeinflußt wird. Er fand auch die von Braunstein beobachtete Phloridzinwirkung ohne jeden Einfluß. Dagegen konnte er durch Injektion und Verfütterung von Schilddrüsensubstanz den Antitrypsingehalt künstlich steigern. Bei hungernden Kaninchen fand er die von Fürst behauptete Vermehrung des Antitrypsins nicht. Er ist nicht geneigt, wie Braunstein und Eisner, die Antitrypsinvermehrung auf die Tätigkeit der beim Zellzerfall freiwerdenden autolytischen Fermente zurückzuführen, da er bei künstlich herbeigeführten Nekrosen keine Vermehrung des Antitrypsins feststellen konnte, und ferner die bei der Autolyse beobachtete hemmende Wirkung des Serums mit der antitryptischen Kraft des Serums nicht identisch ist, wie Baer und Loeb und er selbst feststellen konnte. Er hält vielmehr eine primäre Vermehrung der proteolytischen Fermente, wie sie sich in

mannigfachen Krankheitszuständen zeigt, für die Ursache der Antitrypsinreaktion. Die Antitrypsinvermehrung beim Fieber und Carcinom deutet er so, daß die Bakteriengifte und die Zerfallsprodukte des Carcinoms in ähnlicher Weise wirken wie die Schilddrüsenstoffe. Schwarz erklärt auf Grund eigener Versuche und einer kritischen Durchsicht der Literatur die Auffassung des Antitrypsins als Reaktionsprodukt des Körpers auf irgendwelche Antigene durch keine Tatsache für erwiesen. Viele Gründe sprechen sogar gegen diese Auffassung. Es läßt sich zeigen, daß Lipoide und noch vielmehr Lipoideiweißverbindungen die verdauende Kraft des Trypsins hemmen. Ein durch Ätherextraktion inaktiviertes Serum andererseits gewinnt durch Zusatz von Lipoiden seine antitryptische Kraft wieder, Erfahrungen, die mit der Bedeutung der Lipoide für andere Prozesse (Hämolyse, Bactericidie usw.) übereinstimmen. In einigen Versuchen geht ferner eine Steigerung des Hemmungstiters von Kaninchensera mit einer Erhöhung des Ätherextraktes einher. Somit hält er für die Ursache der antitryptischen Fähigkeit des Blutes Lipoide in Form von Lipoideiweißverbindungen, deren Vermehrung als Ausdruck eines gesteigerten Zellzerfalles den Hemmungstiter des Serums erhöht. Der Antitrypsingehalt im normalen Serum ist im übrigen keineswegs identisch mit dem durch künstliche Trypsininjektionen hervorgerufenen immisatorisch erzeugten Antitrypsin, da nach Korschun, Moll und Lust die im normalen Serum vorkommenden Hemmungskörper wie Pseudoantilab, von den durch Immunisation erzeugten ganz verschieden sind. Gegen diese Anschauungen von Schwarz wendet Kurt Meyer ein, daß ein Unterschied zwischen dem Antitriypsin des Serums und dem künstlich durch Immisierung erzeugten bisher nicht nachgewiesen sei. Die Verminderung der antitryptischen Serumwirkung durch Ätherextrahierung (Entfernung der Lipoide) kann auch durch die Schädigung des sehr labilen Antitrypsins bedingt sein. Ein Übergang der hemmenden Körper in den Äther läßt sich nicht nachweisen. Ferner finden sich Unterschiede in der Hemmungswirkung der Lipoide auf die Trypsinverdauung von den durch Antitrypsin bedingten Hemmungen. Sie ist bei der Lipoidhemmung wesentlich schwächer und die absolute Thermostabilität der Lipoidhemmung ist ebenfalls ein wesentlicher Unterschied. Lipoidreiche Sera (Diabetes, Lues, Paralyse, Tabes) hemmen nur sehr geringfügig und erweisen damit die Unabhängigkeit der antitryptischen Serumwirkung von den Lipoiden. Die Schnelligkeit des Auftretens der antitryptischen Hemmungskörper spricht gegen die Auffassung, daß sie lediglich Zellzerfallsprodukte seien.

Rondoni findet weder für die Antikörpernatur noch für die lipoide Erklärung des Antitrypsins bisher schlüssige Beweise, und es wird der weiteren Forschung überlassen bleiben müssen, hier Klarheit zu schaffen. Das Eine können wir aber wohl mit Sicherheit sagen, daß die positive Briegersche Reaktion für die Carcinomdiagnose vollkommen wertlos ist, da wir bei zahlreichen anderen Krankheiten absolut gleiche Erscheinungen beobachten können. Ob die Ursachen überall einheitlich sind und ob wir es nicht mit spezifischen Substanzen zu tun haben, die

die Reaktion bewirken, das werden wir so lange nicht entscheiden können, als sich nicht die proteolytischen Fermente (resp. die Lipoide) der einzelnen Krankheitszustände spezifisch trennen lassen. So wie die durch spezifische Krebsgifte hervorgerufene Krebskachexie von anderen Kachexien in ihrem Stoffwechsel sich nicht unterscheidet, so sehen wir ein gleiches Verhalten bei der Antitrypsinreaktion. Für praktische Zwecke ist der positive Ausfall ja zurzeit sicher gänzlich ohne Belang. In manchen Fällen kann ihr negatives Verhalten als ein Unterstützungsmoment gegen die Carcinomdiagnose dienen. Solche Fälle aber werden naturgemäß sehr selten sein.

b) Komplementbindung.

Nach den großen Erfolgen, die die Methode der Komplementbindung in der Wassermann'schen Reaktion bei Syphylis errungen hat, ist es begreiflich, daß auch bei den malignen Tumoren nach komplementbindenden Substanzen geforscht wurde. Wir haben bereits auf die Versuche Livieratos bei der Untersuchung des Magensaftes von Magenkrebskranken hingewiesen. Sampietro und Tesa konnten bei 17 Krebskranken im Serum einen positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion bei Anwendung wässeriger und alkoholischer Extrakte von Tumoren als Antigen nachweisen, während Gesunde und nicht carcinomatöse Krankheiten jede Reaktion vermissen ließen. Die alkoholischen Krebsextrakte ließen sich auch für die Wassermann'sche Reaktion gut verwenden. Auch Simon und Thomas, die nur in 2 Proz. der Kontrollpersonen ein positives Resultat fanden, konnten in 65 Proz. bei Krebskranken eine Komplementablenkung feststellen. Von den zwei positiven Prüfungen der Kontrollpersonen war die eine sicher luetisch. Ravenna beobachtete im Serum vieler Krebskranker Stoffe, die sich im normalen Serum nicht fanden, die imstande waren, allein oder mit Extrakten aus Krebs- und ähnlichem Material das Komplement zu binden. Sie sind jedoch infolge ihrer Unbeständigkeit und Vielwertigkeit nicht spezifisch. Er glaubt, daß es sich bei diesen Versuchen um mehr oder minder veränderte Eiweißkörper handelt, die aus dem Carcinom frei werden. Die Art der Beteiligung dieser Krebsprodukte oder der bei der Zerstörung gebildeten Substanzen an der Reaktion ist bisher noch nicht klar, doch glaubt er nicht, daß es sich um das Produkt eines spezifischen Krankheitserregers handelt, da die Reaktion zu inkonstant ist und bei starker Verdünnung ausbleibt. Sisto und Jona fanden 23 mal unter 30 Krebskranken und 6 mal unter 8 Sarkomen eine positive Reaktion bei Anwendung wässeriger Extrakte. Weinberg und Mello konnten eine Komplementablenkung nur in 20 Proz. aller Fälle nachweisen. De Marchis untersuchte die Komplementbindung des Serums in zahlreichen Fällen von malignen Tumoren und sah die Reaktion (bei Anwendung von Tumorextrakten als Antigen) sowohl bei kleinen Carcinomen wie bei großen ulcerierten oder nicht ulcerierten Geschwülsten fehlen. In einer kleinen Zahl von Tumoren, aber auch bei Syphilis und anderen Krankheiten fand er positive Reaktion, so daß er also dem negativen Ausfall der Reak-

tion überhaupt keine Bedeutung, dem positiven dagegen einen nur beschränkten klinischen Wert beimißt. Philosophow fand in keinem Falle eine Komplementbindung, ebensowenig Engel, Weil, Barrat, der übrigens bei Mäusetumoren positive Resultate hatte. In zahlreichen Fällen, die er untersuchte, ist es auch H. Hirschfeld niemals gelungen, ein positives Ergebnis mit der Komplementbindungsmethode zu erzielen, während allerdings Salomon manche Ergebnisse erzielte, die zur Nachprüfung ermuntern. Auffallend ist es, daß Weil und Braun bei malignen Geschwülsten eine positive Wassermannsche Reaktion haben auftreten sehen, ein Befund, der auch von Elias, Neubauer, Porges und Salomon erhoben werden konnte, während er allerdings von Meyer und R. Bauer bestritten wurde. Caan behauptet jedoch, bei 85 Krebs- und Sarkomfällen 35 mal eine positive Reaktion gesehen zu haben, wobei in keinem Falle anamnestisch Lues nachgewiesen war. Besonders häufig fiel die Reaktion bei Haut- und Lippenkrebsen positiv aus. Unter 7 Lippenkrebsen hatten 6, unter 15 Hautkrebsen 10 positive Reaktion. Ebenso zeigten 6 unter 10 Sarkomen eine positive Wassermannsche Reaktion. Ebenso bemerkenswert ist, daß die Komplementablenkung bei bösartigen Tumoren immer auch bei Lues positiv ausfiel. Caan vermutet, daß Spirilleninfektionen oder irgendwelche Stoffwechselprodukte im Spiele sind, wobei darauf hinzuweisen ist, daß in vielen Carcinomen ja Spirochätenarten nachzuweisen sind (Gaylord, Simmonds, Deetzen). Weil und Braun halten bakterielle Einflüsse für ausgeschlossen und sehen die ständige Resorption von Tumorzellen oder deren Bestandteile als die Ursache der Antikörperbildung an. Vielleicht kann man auch an die so häufig beobachtete Tatsache der Entstehung maligner Tumoren auf dem Boden luetischer Erkrankungen denken. Klinisch brauchen ja sonst keine andere Zeichen von Lues vorhanden zu sein und anamnestische Angaben sind immer unsicher.

c) Präcipitinreaktionen.

Die ersten Versuche über das Auftreten spezifischer Präcipitine im Blute von Krebskranken hat C. S. Engel angestellt. Er injizierte Kaninchen das Serum von zwei Krebskranken zweimal je 10—15 ccm. Sodann prüfte er auf Präcipitinbildung mit dem Serum des Blutgebers, mit dem Serum anderer Carcinomkranker und endlich mit dem Serum Gesunder. Die präcipitierende und agglutinierende Kraft des weniger kachektischen Ösophaguskrebses erwies sich als wirksamer wie diejenige des schwer kachektischen Magencarcinoms. Am stärksten war die Präcipitierung, wenn das stärker wirksame Serum mit dem Blute seines Blutgebers versetzt wurde. Mit dem Blute gesunder Menschen konnte ein Ergebnis nicht erzielt werden. Ein eindeutiges Ergebnis fehlt diesen Untersuchungen von Engel, ebenso wie denen von Kullmann, der mit Glycerin-Kochsalzextrakten von Tumoren spezifische Fällungen herzustellen suchte, und Martens, der das Serum mit Krebs vorbehandelter Kaninchen als Testobjekt wählte. Eindeutiger sind die

schon erwähnten Versuche Maraglianos mit dem Magensaft carcinomatöser Magenkranker. Des von ihm angewandten Verfahrens der elektiven Absorption hat auch Salomon sich bedient. Im allgemeinen hatte er keinen Erfolg. Er fand jedoch einmal ein spezifisches Präcipitat, wenn er Carcinomserum mit dem Serum eines methodisch vorbehandelten Kaninchens versetzte, das vorher schon mit Normalserum eine Fällung gegeben hatte. Romkes fand Präcipitierung, wenn er Serum von vorbehandelten Kaninchen mit Carcinomextrakt mischte, während normale Tiersera keine Fällung zeigten. Ebenso sah er freilich ein Präcipitat, wenn er das Immunserum mit einweißreichen Flüssigkeiten nicht carcinomatöser Menschen mischte. Mit elektiver Absorption erzielte er jedoch auch spezifische Präcipitierung (siehe Ergebnisse. 2. S. 201). Liepmann konnte nach der Injektion gepulverten Carcinom- und Sarkommaterials in das Peritoneum von Kanichen nach der Versuchsanordnung Salomons (elektive Absorption) ebenfalls spezifische Präcipitine beobachten, wenn er das Immunserum zuerst durch normales menschliches Serum für die allgemein mit menschlichen Flüssigkeiten zu erzielende Präcipitierung erschöpfte.

Freund und Kaminer glauben, eine Präcipitinreaktion bei Zusatz von Carcinomextrakten zum Serum Krebskranker festgestellt zu haben. Die präcipitierende Substanz des Serums ist an die Euglobulin- und speziell an die sodalösliche Nucleoglobulinfraktion des Serums gebunden. Der Niederschlag wird durch Zusatz von Normalserum oder durch Ätherextrakte aus diesem wieder gelöst. Die präcipitable Substanz der Carcinomextrakte ist koktostabil und nicht dialysierbar. Es handelt sich wahrscheinlich nicht um einen Eiweißkörper, sondern eher um eine Nucleinsäure. Dagegen ist die präcipitierende Substanz des Krebsserums ein bei 90° koagulierender Eiweißkörper. Bei der Präcipitationsprobe erhielten sie in 54 Fällen von Carcinom einen positiven Ausfall, während unter 45 Seris von carcinomfreien Kranken nur einmal eine Trübung bei einem Fall von Tuberkulose eintrat. Auch zwei Sarkomsera gaben mit Sarkomextrakten eine Präcipitation. Die so bestimmt angegebenen Versuche von Freund und Kaminer konnten Kraus, v. Graff und Ranzi bisher nicht bestätigen. Weitere Nachprüfungen fehlen vorläufig.

Bei seinen Untersuchungen über die Meiostagminreaktion konnte Stammler auch eine Präcipitierung mit Krebsserum beobachten. Es zeigte sich nämlich bei Verwendung stärkerer Konzentrationen sowohl des Serums als des Antigens nach längerem Stehen im Brutschrank eine spontane Fällung, die bei den mit Krebsserum versetzten Antigenen schon früh eintritt und die opalescierende Flüssigkeit unter Bildung eines flockigen Niederschlags vollkommen klärt. Bei dem Serum anderer Kranker tritt wohl auch ein kleiner Niederschlag auf, aber viel später und unvollständiger, d. h. die opalescierende Trübung der Serum-Extraktmischung bleibt trotz des Ausfallens gewisser Substanzen bestehen. Auch hier zeigen sich bei der Herstellung der methylalkoholischen Extrakte und bei ihrer Verwertung dieselben Schwierigkeiten wie bei der Meiostagminreaktion. Unter 100 Sera von Tumorkranken fand er in

82 Proz. eine positive Reaktion, von andern Kranken, deren Serum Stammler untersuchte, haben nur 14 Proz. positiv reagiert. Auch diese waren meist wie bei der Meiostagminreaktion Kranke mit starkem Zellzerfall oder auch mit schweren Stoffwechselstörungen.

Stumm konnte in 8 carcinomatösen Sera eine Präcipitierung mit einer Lecithinemulsion finden. Weil und Braun haben unter 17 Fällen neunmal, darunter bei zwei nicht ulcerierten Sarkomen, die Lecithinpräcipitierung beobachtet. Sie verwenden eine Lösung von 0,2 Lecithin auf 1 ccm Alkokol in 100 ccm physiol. Kochsalzlösung. Mit derselben Methode fanden Sampietro und Tesa unter 17 Krebsfällen fünfmal eine positive Reaktion, dreimal davon gleichzeitig eine positive Wassermannreaktion. Weil und Braun sehen die Ursache dieser Lecithinausflockung in einer Substanz des Serums, die aus den Zerfallsprodukten der Krebszellen stammt. Derselben Ansicht ist auch Schenk. Er fand die Reaktion unter 40 Krebskranken nur achtmal positiv. Auch wird sie mit Serum tuberkulöser oder syphilitischer Kranker ebenfalls beobachtet.

d) Hämolytische Reaktionen (Isolysine).

Von den verschiedensten Seiten wird dem Blutserum Carcinomatöser, resp. den Extrakten maligner Tumoren eine spezifische lytische Kraft auf menschliche rote Blutkörperchen zugesprochen. Schon Maragliano und Ascoli hatten die hämolytische Eigenschaft des Serums Krebskranker festgestellt und Kullmann, Micheli und Donati fanden, ebenso wie Korschun und Morgenroth, diese hämolytische Fähigkeit auch in den Extrakten maligner Tumoren. Bard sah dasselbe auch in den hämorrhagischen Transsudaten Carcinomatöser. Crile glaubte diese hämolytische Eigenschaft carcinomatösen Serums diagnostisch verwerten zu können, da er in 82 Proz. aller untersuchten Fälle Hämolyse nachweisen konnte. Freilich fand er Hämolyse auch im Serum Tuberkulöser. Dagegen vermißte er sie bei vorgeschrittenen Carcinomen, während die hämolytische Kraft des Serums Carcinomatöser 12—21 Tage nach der Operation verschwand. Richartz bestätigte den Befund Criles, da er bei Gesunden niemals Hämolyse fand, während in 48 Proz. Carcinomatöser allerdings auch in 52 Proz. bei Tuberkulösen, eine solche sich zeigte. Auch kommt sie manchmal bei Infektionskrankheiten vor. Als Reagens benutzte er 5proz. Aufschwemmungen gewaschener normaler roter Blutkörperchen von Menschen und Serum in der Verdünnung von 2:5 Teilen physiol. Kochsalzlösung. Zu 0,2 Serumlösung fügte er 0,3 ccm der Blutkörperchenaufschwemmung. Die Methode soll in allen Fällen, wo Tuberkulose auszuschließen ist, für Carcinom pathognomische Bedeutung haben und namentlich für das Magencarcinom ein wichtiges diagnostisches Merkmal sein. Richartz sieht in der, die Hämolyse bewirkenden Substanz nicht ein Produkt des Tumors, sondern eine Reaktion des Organismus auf den durch die Toxine des Tumors hervorgerufenen vermehrten Zerfall der roten Blutkörperchen. Alessandri legt der Reaktion großen diagnostischen Wert

bei, da er in 65 Proz. aller Carcinome positive Hämolyse fand, während Carcinome der Haut- und sehr kachektischer Carcinomkranker die Reaktion vermissen lassen, ebenso wie gutartige Geschwülste, Sarkome und verschiedene andere Krankheitszustände. R. Weil beobachtete die hämolytische Kraft des Blutes auch bei Lymphosarkomen des Hundes, während gesunde Hunde keine Hämolyse zeigten. Ebenso fand er Hämolyse im Serum von menschlichen Tumoren, allerdings auch zuweilen bei Pneumonie und Tuberkulose. In den Tumorextrakten fand er die hämolytische Kraft verschieden stark ausgesprochen. Nicht nekrotische Tumoren wirken weniger stark als stark nekrotisierte Geschwülste. Doch kann ihre hämolytische Kraft durch Zusatz eines Extraktes von roten Blutkörperchen erhöht werden. Dagegen kann die hämolytische Kraft von nekrotischen Tumoren durch den Zusatz dieses Extraktes von roten Blutkörperchen nicht gesteigert werden, ebensowenig durch Serum oder Leukocytenzusatz. Die hämolytische Kraft der nekrotischen Tumoren ist verschieden von der normaler Organe oder junger wachsender Tumoren. Sie wird von Weil als die Folge autolytischer Vorgänge in den Tumoren angesehen, wobei dialysable einfache hämolytische Körper sich bilden. Diese sind auch die Ursache der sekundären Krebsanämie. Fischel fand in 50 Proz. aller bösartigen Geschwülste eine hämolytische Reaktion des Blutserums, sieht sie aber nicht als spezifisch an, da er sie auch bei perniziöser Anämie und Tuberkulose beobachtete. Krida sah nur in 8 Proz. bei nichtcarcinomatösen Kranken eine Hämolyse durch Serum, während er sie bei 75 Proz. aller Geschwulstkranken nachweisen konnte. Daß der hämolytischen Reaktion ein gewisser Wert für die Carcinomdiagnose zukommt, betont auch Janewey, der im Blutserum von Carcinomatösen in 57 Proz. bei beginnenden und in 40 Proz. der vorgeschrittenen Fälle Hämolyse menschlicher roter Blutkörperchen fand. Blumgarten beobachtete sie in 72 Proz. aller Carcinome, während Whittemore in dem Nachweis von Hämolysinen im Blutserum von Carcinomatösen kein brauchbares Diagnostikum sah, da er auch in 17 Proz. aller normalen Fälle und bei 50 Proz. aller Tuberkulösen die blutkörperchenlösende Kraft des Serums beobachtete, die er bei Carcinomen jedoch nur in 36 Proz. nachweisen konnte. Smithies fand die Reaktion auch bei manchen Gesunden, ferner bei Syphilis und Tuberkulose positiv ausfallen. Dagegen hatten mehr als die Hälfte aller positiv Reagierenden maligne Geschwülste. Ottenberg und Epstein fanden unter 38 Fällen 28 mal, Johnstone und Canning unter 51 Carcinomatösen 45 mal Hämolsye. Schleiter hatte unter 20 Fällen 15 mal, Upcott unter 36 Fällen 20 mal ein positives Ergebnis. Auch Buttler und Mefford sahen Hämolyse von menschlichen Erythrocyten durch das Serum von 13 unter 22 Carcinomen. Sie fanden sie auch bei 4 von 9 normalen Individuen, ferner bei 3 Tuberkulösen, 2 unter 5 Typhuskranken resp. Pneumonien, zweimal bei Ulcus ventriculi, je einmal bei Malaria, perniziöser Anämie, postdiphtherischer Lähmung, Salpingitis und Schwangerschaft. Autohämolyse fanden sie zweimal bei Krebs und einmal bei Malaria. Weinberg und Mello bestätigen das

häufige Vorkommen von Hämolyse beim Carcinom. Da sie aber auch bei Tuberkulose recht häufig ist, wollen sie der Reaktion eine große diagnostische Bedeutung nicht zuerkennen. Agazzi fand die isolytischen Reaktionen nicht auf Krebs und Tuberkulose beschränkt, auch bei gutartigen Tumoren und anderen Krankheiten fehlt sie nicht. In allerdings seltenen Fällen kommt sie auch bei gesunden Menschen vor. Für die Carcinomdiagnose ist die Reaktion aber ohne Belang. Die Befunde von Grafe und Römer (Hämolysine im Magensaft bei Magencarcinom) habe ich schon ausführlich besprochen. In neuerer Zeit behaupten Grafe und Graham, daß die Eigenschaft, Blutkörperchen des Menschen aufzulösen, dem Serum vieler Menschen, sowohl Gesunder als auch Kranker in gleicher Weise eigentümlich sei, daß jedenfalls Carcinom oder Tuberkulose keine Sonderstellung einnehmen. Alles in allem ergibt sich aber aus der vorliegenden Literatur, daß die Fähigkeit, menschliche Blutkörperchen zu lösen (Isohämolysine), in einer sehr großen Reihe von Fällen dem carcinomatösen Blutserum vor allem eigentümlich ist. Da aber der Nachweis von Hämolysinen auch in andern Krankheiten erbracht ist, kommt der Reaktion eine spezifische Bedeutung nicht zu. Immerhin erscheint es aussichtsvoll, weiter zu prüfen, ob sich nicht doch noch spezifische Hämolysine beim Carcinom werden finden lassen, die man von anderen Hämolysinen wird unterscheiden können.

Außer diesen Angaben über die hämolytische Wirkung des Serums von Tumorkranken, gibt es noch Untersuchungen über antihämolytische Wirkungen des Blutserums kachektischer Individuen. Kentzler fand eine Hemmung der Sublimathämolyse durch Zusatz von Serum Kachektischer. Da es sich hier jedoch nicht um spezifische Wirkungen des Blutes bei malignen Tumoren handelt, sondern um eine Erscheinung, die allen Kachexien in gleicher Weise zukommt, so will ich sie an dieser Stelle nur erwähnen. Ich registriere ferner die Angabe von Braga, daß Carcinomextrakte auf die roten Blutkörperchen von Carcinomkranken stärker lösend werden, als auch diejenigen von nicht Carcinomatösen. Diese Versuche erinnern an die Hypothesen über das Zustandekommen der Krebsanämie durch spezifische Krebsgifte.

Eine andere hämolytische Reaktion im Blute der Krebskranken haben R. Kraus, Pötzl, Ranzi und Ehrlich beschrieben.

Sie konnten nämlich feststellen, daß Erythrocyten von Sarkomkranken rascher von Kobragift gelöst werden als rote Blutkörperchen von Normalen, während die roten Blutkörperchen von Carcinomkranken viel langsamer gelöst werden als die von Gesunden. Beide Ergebnisse fanden eine gleichlautende Ergänzung durch Untersuchungen an tumorkranken Ratten und Mäusen. Wenn auch hier nicht immer ein gleichmäßiges Verhalten vorlag, insofern einmal bei Sarkom langsamere, bei Carcinom schnellere Hämolyse erfolgte als bei Normalen, so konnte doch als Ergebnis dieser Arbeit zunächst ausgesprochen werden, daß die Blutkörperchen von Sarkomatösen und Carcinomatösen sich gegen Kobragift anders verhalten als die von normalen Menschen. Auch hier ist es wieder auffallend, daß v. Graff und Zubrzycki im Blute von ge-

sunden Frauen und auch im Nabelschnurblut in allen Fällen Abweichungen von der Norm feststellen konnten. Heynemann hatte die Reaktion bei Carcinomatösen schon seither geprüft, war aber zu negativen Ergebnissen gekommen. Weitere Prüfungen von R. Kraus, v. Graff und Ranzi haben zu dem Ergebnis geführt, daß für praktisch-klinische Zwecke der Kobragiftreaktion eine Bedeutung nicht zugesprochen werden kann.

In jüngster Zeit werden von J. Goldberg Untersuchungen über die Hämolyse bei Carcinomen und anderen Krankheiten mitgeteilt. Nachdem schon Malanez und Maragliano sowie Widal und Abrami bei Carcinom und anderen kachektischen Krankheiten eine Resistenzverminderung der Erythrocyten gefunden hatte, stellte Schmidtlechner bei Uteruscarcinomen im Gegensatz dazu eine Resistenzerhöhung fest. Goldberg untersuchte zunächst die roten Blutkörperchen beim Vermischen mit verschiedenen lösenden Substanzen und fand hierbei eine Verminderung der Resistenz bei Carcinom, aber auch bei Tuberkulose. Dagegen fand er nun im Serum von Krebskranken eine die Hämolyse hemmende Kraft in viel höherem Grade als bei normalen und an anderen Affektionen erkrankten Individuen. Er glaubt, daß diese Erhöhung der hämolysehemmenden Kraft des Serums für das Carcinom spezifisch zu sein scheint.

e) Kellingsche Reaktionen.

(Spezifische Präcipitierung und Hämolyse artfremder Körperflüssigkeiten resp. Blutkörperchen.)

Während alle Krebsarbeiten von der Überzeugung ausgehen, daß es sich bei den bösartigen Geschwülsten um Gebilde arteigener Zellen handelt, hat der Dresdener Chirurg Kelling eine Theorie entwickelt, wonach die Krebszellen körperfremde embryonale Zellen sind, die hauptsächlich mit der Nahrung in den Organismus eindringen, hier sich vermehren und zu malignen Tumoren werden. Um diese Theorie zu stützen, unternahm er eine Reihe von serologischen Versuchen, die ihn zur Angabe führten, daß spezifische Reaktionen des Blutes Krebskranker nachzuweisen sind. Hunde und Kaninchen werden vorbehandelt entweder mit menschlichem Geschwulstgewebe oder mit dem Zelleiweiß von Mensch, Huhn, Schaf, Schwein usw. Im ersteren Falle erhält man nach Kelling ein Serum, das mit den Extrakten von Hühner- und Schweineembryonen einen spezifischen Präcipitinniederschlag gibt. Im zweiten Falle läßt sich ein Präcipitat mit Extrakten von Krebsgeschwülsten nachweisen. Fuld konnte diese Befunde nicht bestätigen. v. Dungern hat angeführt, daß Kelling einen Grad von Spezifizität für drei Reaktionen voraussetzt, die es in Wirklichkeit nicht gibt. Es kann z. B. heterologe Präcipitine geben, wenn man zu starke Dosen zur Vorbehandlung der präcipitinspendenden Tiere verwendet. Die Reaktion kann dann mit Eiweißarten verschiedener Tiere positiv ausfallen.

Wichtiger als diese Versuche sind diejenigen Kellings über das Vorkommen von spezifischen Antistoffen gegen fremdartiges Eiweiß im

Blute von Krebskranken, woraus er diagnostische Schlüsse zu ziehen sich für berechtigt hält. Er will im Blutserum von Carcinomatösen Präcipitine nachgewiesen haben, die z. B. mit Eiweißlösungen von Huhn, Schwein oder Schaf Fällungen ergeben. Unter 67 sicheren Carcinomfällen will er 29 mal eine sichere Reaktion auf diese Weise erzielt haben, meistens (22 mal) gegen Huhn, in den anderen Fällen gegen Schaf oder Schwein. v. Dungern konnte jedoch auch hier in seinen allerdings sehr geringen Nachprüfungen keine positiven Resultate erzielen, erhebt jedoch gewichtige Einwendungen gegen die Versuchsanordnung Kellings.

Später hat dann Kelling auch auf spezifische Hämolyse gegen artfremde Erythrocyten untersucht und glaubt auf Grund von zahlreichen Fällen behaupten zu können, daß es Krebskranke gibt, die hämolytische Reaktionen mit den Blutkörperchen der Tierarten geben, deren embryonale Zellen lebend auf irgend eine Weise (Nahrung usw.) in den Körper des Menschen gelangen. Diese Reaktion ist konstant und unabhängig von der Ernährung und wird auch von den Rezidiven der Tumoren gegeben, verschwindet aber nach der radikalen Entfernung der Geschwulst. Mit dieser hämolytischen Reaktion will er unter den nötigen Kautelen diagnostische Schlüsse ziehen. Kelling verfährt so, daß er zu 1 ccm einer 5 proz. Aufschwemmung der Blutkörperchen von Huhn, Rind, Schaf oder Schwein je 2 Tropfen des carcinomatösen Serums hinzufügt und alsdann nach 4 Stunden bestimmt, wieviel Hämoglobin in jeder Probe gelöst worden ist. v. Dungern lehnt diese Versuchsanordnung ebenfalls als täuschend und irreführend ab und findet außerdem die individuellen Schwankungen im Gehalt an natürlichen Hämolysen schon bei normalen Menschen ebenso groß wie diejenigen, die nach Kelling für maligne Geschwülste charakteristisch sein sollen. Daher sei die Kellingsche Methode für die Diagnostik unbrauchbar. Indessen hat v. Dungern hier und da doch Auffälligkeiten von der Norm konstatieren können, und seine Nachprüfungen sind zu wenig zahlreich gewesen, um überzeugen zu können, wenn auch seine Schlußfolgerungen, daß selbst positive Befunde nicht für die Annahme Kellings sprechen, überzeugend erscheinen. Kelling erhebt gegen die Befunde v. Dungerns und gegen seine Versuchsanordnung Einwände und behauptet in neuern Publikationen immer wieder, daß er mit Hilfe der hämolytischen wie der Präcipitinreaktion die Diagnose okkulter Carcinome zu stellen in der Lage ist. Auch Rosenbaum hat nach der Methode von Kelling unter 70 Fällen von Magen- und Darmcarcinom 54 mal eine positive hämolytische Reaktion nachweisen können. Paus fand bei 65 Proz. der Krebskranken eine positive Hämolyse jedoch nur in der Mitte der Krankheitsperiode, und Wiederöe sah ebenfalls in 60 Proz. aller Carcinome eine Hämolyse des Blutserums mit Hühnerblutkörperchen. Von 10 negativen Fällen waren 6 schwere Kachexien, die erfahrungsgemäß die Hämolyse hindern. Nach der Exstirpation des Tumors hörte die Hämolyse in einem Falle auf. Von 25 Kontrollen fand er nur in 3 Fällen (Pneunonie zweimal, einmal schwere Anämie) eine

positive Reaktion. Die Hämolyse des Krebsserums ist, wie er ausführt, nicht zusammengesetzter Art wie die gewöhnliche Hämolyse (Amboceptor + Komplement). Sie ist ein einfach thermolabiler Körper mit Fermenteigenschaften, der nur bei Temperaturen über 10—15° wirksam ist. Es ist kein Antikörper, sondern eine von den Krebszellen selbst gelieferte Substanz. Kelling hat 600 weitere Fälle untersucht und fand bei ihnen meistenteils eine positive Reaktion. Bei 100 untersuchten Seris konstatierte er zugleich Isolysine gegen menschliche Erythrocyten. Beide Reaktionen gingen parallel. Die blutkörperchenlösende Kraft fand sich, wenn auch vereinzelt, auch bei Tuberkulose, perniziöser Anämie und Leukämie, die aber leicht von Carcinom differentialdiagnostisch zu trennen sind. Die Hämolyse mit Hühnerblut ist häufiger beim Menschen als die mit Menschenblut. Auch Fischel fand die Hämolyse von Blutkörperchen anderer Tiere häufig nach Zusatz von Carcinomserum. Indessen ist diese Hämolyse nicht spezifisch für das Blut einer Tierart und auch nicht spezifisch für Carcinom, da sie auch bei perniziöser Anämie und Tuberkulose zu finden ist. Auch eine den anderen von ihm gefundenen Reaktionen analoge Komplementbindung hat Kelling in 200 untersuchten Fällen festgestellt. Er ging so vor, daß er das inaktivierte Serum der Kranken 2 Stunden bei 37° auf Hühnerblutkörperchen einwirken ließ, zentrifugierte, die Blutkörperchen alsdann auswusch und nach einstündigem Aufenthalt bei 37° mit Meerschweinchenblut versetzte. Bei Carcinom, Lues, zuweilen auch bei perniziöser Anämie und Tuberkulose blieb die Hämolyse aus. Er glaubt, daß im Hühnerblut zwei Stoffe vorhanden sind, von denen der eine mit Lues reagiert und bei der Wassermannschen Reaktion mit im Spiele ist, während der andere mit der Wassermannschen Reaktion nichts zu tun hat und nur mit Krebsserum reagiert. 41 Sera unter 78 Carcinomkranken ergaben Komplementbindung, bei 58 war eine hämolytische Reaktion nachweisbar. Von 20 Seren, bei denen die Hämolyse ausblieb, gaben 16 Komplementbindung. Beide Reaktionen ergänzen sich, so daß von 78 untersuchten Seris nur in 4 Fällen beide Reaktionen fehlten.

Ebenso beobachtete Kelling analog den Mitteilungen von Pfeiffer (siehe später) anaphylaktische Reaktionen, wenn er Meerschweinchen mit Carcinomextrakt oder Carcinomserum vorbehandelte und alsdann Extrakte aus Menschen-, Schweine- und Hühnerembryonen injizierte.

Die Kellingsche Geschwulsttheorie liegt so sehr außerhalb des Rahmens unserer Kenntnisse von den malignen Tumoren, daß eine auf sie begründete spezifische Diagnostik der Geschwülste wenig einleuchtend erscheint. Doch erfordern alle diese Methoden, zumal Bestätigungen vorliegen, eingehende Nachprüfung, die leider in genügendem Umfange noch nicht ausgeführt worden sind.

f) Cytolysine.

Fleischmann und Davidsohn hatten stets negative Ergebnisse bei ihren Versuchen, spezifische Antikörper gegen bösartige Zellen zu finden. Sie glauben, daß Antikörper gegen Organzellen nicht so streng

artspezifisch sind wie diejenigen gegen Serum und daß darin das Scheitern aller derartiger Versuche begründet sei. Simon und Thomas haben schon vor einigen Jahren angegeben, daß eine Emulsion von Zellen eines Mammacarcinoms in Ringerscher Lösung oder in menschlichem Blutserum, das $^1/_2$ Stunde auf 56° erhitzt worden war, nach einigen Stunden Stehens bei 37° eine deutliche Autolyse zeigt. Dagegen blieb diese Autolyse in vielen frischen Normalseris und ebenso im Serum von Krebskranken aus.

Mit der Einwirkung des Serums auf bösartige Zellen haben sich nun in neuerer Zeit sehr wichtige und interessante Versuche beschäftigt. Bei seinen Untersuchungen über die atypischen Fermentvorgänge bei Krebs kam Neuberg zu der Frage, wie sich Krebszellen verhalten, wenn man sie mit Blut zusammenbringt. Er fügte zum Blutserum Krebszellen hinzu, die er aus großen Lebermetastasen durch Ausquetschen in 1 promill. mit Toluol gesättigter NaCl-Lösung gewann, alsdann mit NaCl-Lösung wusch und zentrifugierte. Dabei fand er nun bei Zusatz von normalem Menschenserum oder Rinderserum nach 48 Stunden die Carcinomzellen fast vollkommen aufgelöst, während in den mit Carcinomserum digerierten Proben die Carcinomzellen gleichsam agglutiniert am Boden lagen. Die Krebszellenaufschwemmung allein zeigte ein solches Verhalten nicht. Diese Befunde Neubergs erhielten eine wesentliche Bedeutung durch die aus ganz anderen Gesichtspunkten unabhängig davon entstandenen Arbeiten von Freund und Kaminer. Freund und Kaminer suchten nach der Ursache des so verschiedenen Verhaltens der Metastasenentwicklung und prüften zu diesem Zwecke das Verhalten des Serums von carcinomatösen und nicht carcinomatösen Individuen auf die Tumorzellen. Ihr im Verlaufe der Arbeiten modifiziertes Verfahren besteht darin, daß sie Tumorstückchen aus nicht zerfallenen Geschwülsten der Leiche in der fünffachen Menge 1 proz. Lösung von Natr. biphosphoricum fein zerkleinern, alsdann durch Gaze pressen und absetzen lassen. Dann waschen sie die Zellen mit 0,6 proz. NaCl-Lösung und versetzen die neuerlich abgesetzten Zellen mit 1 proz. Fluornatriumlösung, die sie vorher unter Alizarinzusatz neutralisieren. Das Verschwinden der Violettfärbung bis auf Spuren zeigt die Grenze der Alkalescenz an.

Zur Beobachtung der Zellen nach dem Zusatz von Serum bedienten sie sich des Thoma-Zeißschen Zählapparates. Sie mischten in kleinen Eprouvetten 10 Tropfen Serum mit 1 Tropfen der Zellaufschwemmung und einem Tropfen einer 5 proz. FlNa-Lösung, ließen 24 Stunden im Brutschrank bei 70° stehen und zählten vorher und nachher die Zellen des Gemisches.

Dabei ergab sich nun die interesante Tatsache, daß nach Zusatz von normalem Serum die Zahl der Krebszellen eine auffallende Verminderung zeigte, manchmal sogar fast vollkommen verschwunden war, während sich die Zellen nach Zusatz von Carcinomserum unverändert erhalten. Auch makroskopisch zeigten sich die Röhrchen mit Carcinomseris getrübt, während die mit normalem Serum keine Trübung aufwiesen.

Daß es sich nicht um autolytische oder heterolytische Auflösungen der Zellen handeln konnte, bewies das Ausbleiben der Lösung bei der Zellaufschwemmung ohne Serumzusatz. Ebenso verlor das auf 55° erhitzte Normalserum seine zellauflösende Wirkung. Zellen anderer Organe zeigten keine Veränderung, weder durch normales, noch durch carcinomatöses Serum. Freund und Kaminer schlossen aus ihren Versuchen, daß im Serum nichtcarcinomatöser Menschen eine aktiv wirksame Substanz sich findet, die die Krebszellen zu zerstören vermag. Diese Subztanz ist nicht dialysierbar, in Alkohol fällbar und wird beim Erhitzen auf 55° zerstört. In heißem Alkohol und Äther ist sie löslich und kann aus dem Äther durch Acetonzusatz gefällt werden. Der Rückstand der Ätherextraktion, in NaCl-Lösung aufgenommen, ergibt eine Emulsion, auf deren Oberfläche Fetttröpfchen sich zeigen. Diese sind die eigentlich wirksamen Substanzen, wahrscheinlich Körper von Lecithincharakter.

Diese Substanz fehlt im Serum von Carcinomatösen, was sich schon darin ausprägt, daß in ihm der Ätherextrakt gegenüber dem Serum Normaler beträchtlich vermindert erscheint. Im Serum von Carcinomatösen findet sich dagegen eine die Zellen schützende Substanz. Das zur Hälfte verdünnte Normalserum verliert nämlich seine lösende Kraft nicht. Setzt man aber zu 3 Teilen normalem Serums 2 Teile Carcinomserum hinzu, so geht die zellösende Kraft des Normalserums verloren. Als Träger dieser zellschützenden Wirkung des Carcinomserums ergab sich ein in Äther unlöslicher Körper, der sich in der in Wasser unlöslichen, nach Zusatz von kohlensaurem Natron löslichen Euglobulinfraktion findet und ein Nucleoprotein ist. Diese Fraktion bringt auch die ätherlösliche zellzerstörende Substanz des Normalserums zum Verschwinden. Es handelt sich also nicht um Antikörperbildung. Ranzi und Admirazibi konnten diese Versuche bestätigen. Sie fanden bei 5 unter 7 Carcinomsera die zellschützende Wirkung, bei 13 unter 15 Nichtcarcinomatösen die krebszellenlösende Wirkung des Serums. Nach Arzt sind die Befunde bei allen von ihm untersuchten 88 Carcinomfällen positiv im Sinne der Freund-Kaminerschen Angaben ausgefallen, während in allen Normalseris die Reaktion nur zweimal positiv sich erwies. Ebenso konnte Stammler in 80 Proz. aller Carcinomfälle positive Befunde erheben, und Schmorl fand die Freund-Kaminersche Reaktion konstant im carcinomatösen Serum.

R. Kraus, E. v. Graff und E. Ranzi haben nun die Freund-Kaminersche Zellreaktion einer umfangreichen Nachprüfung unterzogen. Sie fanden, daß unter 28 Fällen von malignen Tumoren 20 keine Auflösung der Zellen zeigten, unter den 7 negativen Krebsfällen waren 3 Cancroide der Lippen resp. des Ohres, die klinisch bekanntlich sehr gutartig sind. In 4 Fällen von Carcinom blieb die Reaktion aus. Dagegen zeigten unter 39 Seris von andersartigen Erkrankungen 6 keine Lösung der Krebszellen, also eine positive Carcinomreaktion, 9 Fälle zeigten eine nur teilweise Lösung. Es reagierten also 71,4 Proz. der untersuchten Tumorkranken positiv, 25 Proz. negativ. Von den anders-

artigen Erkrankungen und gutartigen Tumoren reagierten 61,2 Proz. negativ, 15,3 Proz. positiv und 23 Proz. teilweise positiv. Die Autoren kommen auf Grund dieser Zahlen zu dem Schlusse, daß die Reaktion nicht so spezifisch ist, daß auf ihren Ausfall allein eine Diagnose möglich wäre. Unter 3 Fällen beginnender Carcinomerkrankung ergaben 2 ein negatives Resultat. Bemerkenswert ist jedoch, daß 7 nach der Operation rezidivfreie Patienten eine negative Reaktion zeigten. Sie kommen zu dem Schluß, daß die Reaktion nicht auf einer erworbenen Tumordisposition beruht, sondern daß sie auf eine vermutlich durch Stoffwechselprodukte der Geschwulst hervorgerufene Veränderung des Blutserums bei bösartigen Neubildungen zurückzuführen sein dürfte. In jüngster Zeit hat v. Monakow die Freund-Kaminersche Zellreaktion geprüft. Unter 15 Carcinomfällen konnte er nur in einem Falle eine angedeutete negative Reaktion, d. h. eine Lösung der Zellen finden, während 14 Sera die Zellen nicht auflösten. 86 Proz. also ergaben eine positive Reaktion. Dagegen fand er unter 52 Sera nichtcarcinomatöser Individuen 13 bis 25 Proz., die sich wie Carcinomsera verhielten, also die Zellen nicht lösten. Nur $^2/_3$ aller Sera lösten die Zellen auf, während $^1/_4$ aller normalen Sera eine positive Reaktion ergaben. Auf Grund aller vorliegenden Untersuchungen kommt v. Monakow zu dem Resultat, daß die Freund-Kaminersche Reaktion praktisch vorläufig nicht zu gebrauchen ist, denn nach den aus den Mitteilungen aller Arbeiten berechneten Zahlen ergibt sich, daß rund $^1/_5$ aller Carcinomfälle negativ reagieren, d. h. die Zellen auflösen, während in $^1/_4$ aller normalen Sera die Carcinomzellen nicht gelöst werden, was eine positive Carcinomreaktion bedeutet.

Ob die Befunde von Freund und Kaminer jedoch damit für die spezifische Diagnostik des Carcinoms ausfallen, ist noch nicht entschieden. Auffallend ist die Tatsache, daß auch hier die schon von Salomon und Saxl hervorgehobene Gleichartigkeit im Verhalten von Tumorkranken und dem von Schwangeren sich zeigte. Krauss und v. Graff fanden nämlich, daß das Blutserum von Hochschwangeren ebenfalls nicht imstande ist, die Krebszellen zu lösen, und daß andererseits das Nabelvenenblut des Neugeborenen konstant diese Fähigkeit nicht zeigt. Das Serum Neugeborener dagegen ist carcinolytisch wie das von Erwachsenen. Die Ursache dieser Erscheinung muß also in der Placenta liegen.

Die von amerikanischen Autoren angewandte Methodik der Kultur von Geschwulstzellen in Blutplasma (Cassel usw.) hat zu positiven Ergebnissen für die Diagnostik der Geschwülste bisher nicht geführt.

g) Anaphylaktische Reaktionen.

Pfeiffer und Finsterer konstatierten eine passive Anaphylaxie bei Meerschweinchen, denen sie 4 ccm des Serums von Krebskranken injizierten. Diese Anaphylaxie zeigt sich, wenn 24 Stunden später eine Injektion von Presssaft des gleichen oder eines anderen Tumors gemacht wird, in typischer Weise unter Temperaturabfall von mehreren Graden. Mit Normalserum vorbehandelte Tiere zeigten diese Erscheinung nicht.

Das Auftreten der anaphylaktischen Antikörper im Blute von Krebskranken weist demnach darauf hin, daß, wie diese Autoren annehmen, entweder das Krebseiweiß als artfremdes Eiweiß aufzufassen ist oder daß im Tumor ein Parasit wuchert, der die Überempfindlichkeit bewirkt. Bei Ausschluß der ersteren Annahme, die wohl in den tatsächlichen Verhältnissen keine Begründung hat, mußte diese Anaphylaxie ein Beweis für die parasitäre Ätiologie des Carcinoms sein. Pfeiffer und Finsterer wollen mit der anaphylaktischen Prüfung diagnostische Schlüsse auf Benignität oder Malignität eines Tumors ziehen. Ranzi, der diese Angaben nachprüfte, fand das von Pfeiffer und Finsterer beobachtete Phänomen auch nach Injektion indifferenter Stoffe und ebenso von heterologem Eiweiß sowohl bei vorbehandelten wie nicht vorbehandelten Tieren. Nach dem Vorübergehen des Temperaturabfalls bleibt keine Antianaphylaxie zurück, was gegen die Deutung des Temperaturabfalls als anaphylaktisches Symptom spricht. Die durch Vorbehandlung mit Organextrakten hervorgerufene Anaphylaxie ist niemals zel'spezifisch. Es gelingt ebenso wie mit Extrakten von Tumoren, auch durch solche von normalen Organen, Tiere zu sensibilisieren, niemals aber ist dieser anaphylaktische Zustand spezifisch. Die mit Tumoren vorbehandelten Meerschweinchen reagieren in derselben Weise nicht nur auf die nachfolgende Injektion mit normalen Organen und mit Tumorextrakten, sondern auch auf die Injektion von normalem menschlichen Serum und Serum von Krebskranken. Auch Weinberg und Mello sehen die Reaktion nicht als spezifisch an, da sie auch bei Verwendung nichtcarcinomatöser Sera auftritt. Pfeiffer und Finsterer wenden gegenüber Ranzi ein, daß eine veränderte Technik die abweichenden Befunde erklärt. Ranzi hat zur Reinjektion nichterhitzte Sera benützt und außerdem zu große Mengen injiziert. Philosophow konnte sich von dem Vorhandensein eines anaphylaktischen Zustandes nach Pfeiffer nicht überzeugen. Isaia zeigte ebenfalls, daß der Reaktion eine Bedeutung nicht zukommt. Weder nach Injektion von nach Wassermann bereiteten Extrakten, noch bei der von trockenem Tumorextrakt in das Peritoneum oder ins Gehirn gelang es ihm, Anaphylaxie zu erzeugen.

Die herabgesetzte Temperatur sei überhaupt kein spezifisches anaphylaktisches Symptom und werde schon nach der einfachen Injektion von Tumorextrakt oder Tumorpulver hervorgerufen. Ebensowenig konnte Maragliano der Herabsetzung der Temperatur eine Bedeutung zuweisen. Er erhielt zwar nach Injektion von Krebsflüssigkeiten einen Zustand leichter Hypersensibilität bei einer erneuten Einspritzung, doch glaubt er diese nicht auf spezifische Eigenschaften des Carcinomextrakts beziehen zu sollen. Donati fand die Reaktion auch bei Verwendung von normalem Serum. Die Wirksamkeit der Krebssäfte ist zudem so verschieden, daß man bei der von Pfeiffer angegebenen Methodik nicht zum Ziele kommt.

Kelling fand bei Meerschweinchen, denen er 36—48 Stunden nach der intraperitonealen Injektion von 3 ccm Serum von Krebskranken ca. 1 ccm Extrakt aus Carcinomen ebenfalls intraperitoneal injizierte,

einen typischen Temperatursturz. Den Tumorextrakt stellte er sich so her, daß er die in zentimetergroße Stückchen geschnittenen Tumoren einige Wochen in Glycerin aufbewahrte, dann mit Wasser wusch, im Mörser zerrieb und mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung versetzte. Die Mischung wurde tüchtig geschüttelt und nach mehreren Stunden durch ein steriles Tuch filtriert. Die zur zweiten Injektion verwendete Menge setzte in Kontrollversuchen die Temperatur nicht herab, wenn er die Tiere vorher mit 3 ccm normalen Menschenserums intraperitoneal vorbehandelt hatte. Die anaphylaktischen Stoffe im Serum Krebskranker sind auch auf Meerschweinchen passiv übertragbar und lassen sich hier durch den typischen Temperatursturz ebenfalls nachweisen. Indessen ist die Reaktion nicht spezifisch, da auch Sera von Luetikern und Phthisikern sie geben können. Ebenso kommt sie zustande nach Injektion von Extrakten aus menschlichen, Schweine- und Hühnerembryonen. Er konnte den anaphylaktischen Temperatursturz auch beobachten, wenn er mit Tumormaterial vorbehandelte und dann mit Embryonalgewebe nochmals injizierte. Allen diesen Arbeiten gegenüber hält H. Pfeiffer an der Spezifizität der Anaphylaxiereaktion fest. Die Reaktion besteht in einem spezifischen Temperatursturz und schweren anaphylaktischen Allgemeinerscheinungen. Mit Sarkomserum oder mit Serum von benignen Tumoren vorbehandelte Meerschweinchen reagieren weder gegen Carcinompreßsäfte noch gegen die Preßsäfte ihrer eigenen Tumoren über das Ausmaß von Tieren, welche mit Normalserum erstmalig injiziert worden sind.

Danach würde also die Reaktion eine spezifische lediglich für das Carcinom, nicht aber für Sarkom sein. Wesentliche Einwendungen gegen die Pfeiffersche Reaktion beruhten auf der Anzweiflung des typischen Temperatursturzes als Zeichen der Anaphylaxie. Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Kenntnisse müssen wir aber in diesem Temperatursturz ein durchaus charakteristisches Zeichen der Anaphylaxie sehen, das nach Pfeiffer und Mita, Braun, Friedberger, Friedemann u. a. in gleicher Weise spezifisch ist wie die anaphylaktischen Erscheinungen überhaupt, und deshalb zur Feststellung auch nur geringfügiger anaphylaktischer Erscheinungen sehr geeignet ist. Es bedarf daher die von H. Pfeiffer angegebene allgemeine anaphylaktische Reaktion einer erneuten Nachprüfung. Die von Livierato angegebene anaphylaktische Reaktion des Magensaftes bei Carcinom des Magens ist bereits früher beschrieben worden.

Während diese Pfeiffersche Reaktion also eine allgemeine anaphylaktische ist, gibt es eine Reihe von diagnostischen Methoden, die entsprechend den Erscheinungen bei anderen Krankheiten eine charakteristische lokale Überempfindlichkeit herbeiführen wollen. Ravenna versuchte festzustellen, ob nach Art der Ophthalmo- und Cutanreaktion bei Tuberkulose durch Prüfung mit Extrakten aus Tumoren eine gleiche Reaktion hervorzurufen ist. Von 15 Fällen, die er untersuchte, konnte er nur bei einem einzigen zwölf Stunden nach der Prüfung eine Rötung der Impfstelle feststellen. Da indessen alle Kranke im Stadium äußerster

Kachexie waren, läßt sich nach den Erfahrungen bei der Tuberkulose ein positiver Erfolg nicht erwarten. Dagegen glaubt v. Dungern nachgewiesen zu haben, daß bei Tumorkranken eine spezifische lokale Überempfindlichkeitsreaktion gegen ihren eigenen Tumor besteht. Er exstirpierte Patienten mit malignen Tumoren kleine Stückchen ihres Tumors und inzierte es nach kurzem Erwärmen auf 56° den Kranken ein. Wenige Stunden nach der Injektion beobachtete er an den injizierten Stellen Schmerzen, Ödeme und Rötung, die nach einigen Tagen wieder spurlos verschwanden. Injektionen von Tumoren anderer Kranker wurden dagegen reaktionslos vertragen. Diese bemerkenswerten Resultate v. Dungerns, die in Übereinstimmung stehen mit seinen Arbeiten über die Natur der Geschwulstimmunität, haben eine klinische Nachprüfung bisher ebenfalls nicht erfahren.

Eine andere lokal anaphylaktische Reaktion ist von Elsberg, Neuhof und Geist gefunden worden. Sie verwendeten eine Aufschwemmung von roten Blutkörperchen normaler Menschen zu subcutanen Injektionen bei Carcinomatösen. Dabei kommt es 3 bis 12 Stunden nach der Injektion bei nicht vorgeschrittenen Carcinomatösen zu einer charakteristischen Verfärbuug der Haut im Umfange von 2—4 ccm Durchmesser an der Injektionsstelle. Nach 24 Stunden ist der vorher rotbräunliche bis bläuliche Farbenton in eine grünliche Färbung umgeschlagen, die noch mehrere Tage sichtbar ist. Bei Gesunden soll diese Reaktion fehlen, während von 20 Carcinomatösen sämtliche Kranke positiv reagierten, ebenso einige Sarkomkranke. Elsberg hält die Reaktion für den Ausdruck der Hämolyse der injizierten Blutkörperchen.

Mosse hat die Reaktion an mehreren Patienten nachgeprüft, ist aber zu einem endgültigen Urteil nicht gekommen. Dagegen gelangte Wolfsohn zu einer Ablehnung der Elsbergschen Cutanreaktion, deren positives Auftreten absolut nicht für bösartige Tumoren charakteristisch ist, da sowohl vollkommen Gesunde positiv, wie Carcinomkranke negativ reagieren können.

h) Die Meiostagminreaktion.

Während alle diese Untersuchungen und Reaktionen auf den in der Serologie üblichen Untersuchungsmethoden zum Nachweis spezifischer Antikörper sich aufbauen, ist von Ascoli eine andere Methodik systematisch ausgebaut worden, die von physikalisch-chemischen Prinzipien bei der Bindung von Immunserum und Antigen ausgeht. Die Reaktion steht augenblicklich im Mittelpunkte unserer diagnostischen Arbeiten und erscheint nach alledem, was Nachprüfungen bisher ergeben haben, so aussichtsvoll, daß wir sie hier besonders ausführlich behandeln müssen.

Von J. Traube war die Tatsache festgestellt worden, daß Toxin- und Antitoxinlösungen sich in bezug auf die Beeinflussung der Oberflächenspannung der Flüssigkeiten erheblich unterscheiden. Diese Oberflächenspannung wird von Traube durch das von ihm angegebene Stalagmometer bestimmt, das die Oberflächenspannung durch eine charakteristische Tropfenzahl anzeigt. Ascoli unterzog nun das Verhalten

der Oberflächenspannung bei Reaktionen zwischen Immunseren und Antigen einer näheren Untersuchung. Als Indikator dient ihm die Anzahl der Tropfen, welche die zu prüfende Flüssigkeit vor und nach der Reaktion mit dem Traubeschen Stalagmometer liefert. Eine Herabsetzung der Oberflächenspannung wird nämlich durch eine vermehrte Tropfenzahl angezeigt, und umgekehrt macht sich eine Vergrößerung der Oberflächenspannung durch verminderte Tropfenzahlen bemerkbar. Bei dem von Ascoli untersuchten Verhalten der Oberflächenspannung nach dem Vermischen von Immunserum und Antigen kommt es zu einer Verkleinerung der Tropfen, daher nennt er die Reaktion „Meiostagminreaktion" (μείων = kleiner, στάγω = tropfen). Die bei der Reaktion wirksamen Substanzen sind alkohollöslich, wahrscheinlich Lipoidkörper. Nachdem es Ascoli auf diese Weise gelungen war, beim Typhus eine Veränderung der Tropfenzahl durch Vermischung von Typhusserum und dem Extrakt von Typhusbacillen und damit eine Änderung der Oberflächenspannung anzuzeigen, fand er in Gemeinschaft mit Izar auch bei Syphilis und Tuberkulose und weiterhin bei einer Reihe anderer Infektionskrankheiten eine charakteristische Meiostagminreaktion. Später haben dann Ascoli und Izar das Verfahren zur Diagnose bösartiger Geschwülste nutzbar zu machen gesucht. Zuerst suchten sie die Methode bei Rattensarkomen zu erproben. Das Antigen stellten sie in der Weise her, daß sie Tumorstücke im Mörser zu einem Brei zerrieben und 24 Stunden bei 37° im Brutschrank mit 95 proz. Alkohol extrahierten. Der Alkohol wird zweimal erneuert, jedesmal in derselben Weise verfahren und die Alkoholauszüge vereinigt. Der Rückstand wird alsdann bei 50° auf dem Wasserbade getrocknet und mit 3- bis 4mal innerhalb 24 Stunden erneuertem warmen Äther extrahiert, alsdann wieder getrocknet und mit Alkohol von neuem bis zur Farblosigkeit des Alkohols digeriert. Die filtrierten Alkohol- und Ätherextrakte werden vereinigt, die Flüssigkeiten verjagt und bis zur Trockene eingeengt. Von dem gesamten Rückstand wird eine gesättigte ätherische Lösung hergestellt, welche das Antigen bildet. Dieses Antigen wird nun geprüft. Es werden verschiedene Verdünnungen hergestellt und davon je 1 ccm zu 9 ccm auf $^1/_{20}$ verdünnten Normalserums von Ratten hinzugefügt. Zu dem eigentlichen Versuch wird die schwächste Antigenverdünnung genommen, von der 1 ccm in einer Verdünnung von 9 ccm $^1/_{20}$ Serumverdünnung mit verschiedenen Normalseris mit dem Traubeschen Stalagmometer nach wenigstens 2stündigem Verweilen im Brutschrank eine Zunahme von höchstens $1-1^1/_2$ Tropfen zeigen, bei Verwendung eines Traubeschen Stalagmometers zu ca. 56 Tropfen in der Zeiteinheit. Statt auf 2 Stunden in den Brutschrank zu kommen, können die Reagensgläser auf 1 Stunde in ein Wasserbad zu 50° oder auf 2 Stunden in ein zwischen 30 und 50° schwankendes Wasserbad gestellt werden, wodurch man auch ohne Brutschrank auskommen kann.

Bei Sarkomratten fand sich nun im verdünnten Serum auf diese Weise eine stärkere Herabsetzung der Oberflächenspannung als im Normalserum, und zwar eine Vermehrung der Tropfenzahl um $4^1/_2$—8 Tropfen,

bei normalen nur bis höchstens $1^1/_2$ Tropfen, die sich hier auch ohne Antigenzusatz einstellt. Es ergab sich weiter die interessante Tatsache, daß bei malignen Tumoren des Menschen das Serum mit dem aus Rattensarkom und Mäusecarcinom hergestellten Antigen eine positive Reaktion zeigte, während das Serum von verschiedenen normalen Individuen negativ reagierte. Später gelang es dann Ascoli und Izar, Antigene auch aus menschlichen Tumoren herzustellen, die in sehr starken Verdünnungen (bis zu 1:10000) zur Reaktion verwendet werden müssen, um ein positives Ergebnis bei malignen Tumoren erzielen zu können. Auf diese Weise konnten unter 62 malignen Tumoren 58 positive Resultate erzielt werden, während unter 48 anderen Erkrankungen alle negativ reagierten, darunter 2 Fälle von Leukämie.

d'Este unterzog alsbald nach diesen ersten Mitteilungen die Meiostagminreaktion einer eingehenden Nachprüfung unter den von Ascoli angegebenen Versuchsbedingungen und fand bei allen malignen Tumoren sowohl epithel- als auch bindegewebiger Natur im Blutserum mit dem aus Sarkom oder Carcinom hergestellten Antigen in gleicher Weise eine Herabsetzung der Oberflächenspannung, die sich bei der Meiostagminprobe auf Werte von $1^1/_2$ bis 3 Tropfen beläuft. Die Prüfung der Sera von Normalen und von Kranken mit gutartigen Tumoren hatte ein negatives Ergebnis. Stabilini hat diese Untersuchungen an einem größeren Material fortgesetzt. Zur Herstellung des Antigens rät er nach der Filtrierung der Alkohol-Ätherextrakte bis zur Klarheit sie bei Zimmertemperatur verdunsten zu lassen, bis sich ein mehr oder minder reichliches Sediment bildet. Ist die Antigenbereitung gut gelungen, so deutet dieser Bodensatz darauf hin, daß das Antigen hinreichend konzentriert ist, um in zweckmäßiger Verdünnung merkliche spezifische Ausschläge zu liefern und daß man es nunmehr titrieren kann. Soll aber das Sediment zustande kommen, so muß man den trocken gewonnenen ätherisch-alkoholischen Extrakt in viel Äther aufnehmen, weil sonst die Bildung des Sediments nicht erfolgt. Bei der Konservierung des Antigens muß das Hinzutreten von Wasser auch nur in Spuren sorgfältig verhütet werden, da minimale Spuren genügen, es seines Reaktionsvermögens zu berauben. Zur Kontrolle muß stets auch ein normales Serum geprüft werden. Bei seinen Untersuchungen bediente er sich des von ihm und d'Agostini konstruierten elektrisch-automatischen Tropfenzählers. Die Sera wurden mit 1:19 physiol. NaCl-Lösung verdünnt, als Antigen Mammacarcinom verwendet.

Bei 32 Sera von bösartigen Geschwülsten erhielt er eine Zunahme um 2,1 bis 7 Tropfen. Bei normalen, nicht neoplastischen Seris bis höchstens 1,2 Tropfen. Da auch Sera von gutartigen Geschwülsten zuweilen bis 1,5 Tropfen Zunahme ergeben, will er, nach dem Vorgange von Ascoli und Izar, Ausschläge von 2 Tropfen an als entscheidend positiv, solche von 1,5 bis 2 Tropfen als verdächtig ansehen.

In einer zweiten Mitteilung von Ascoli und Izar werden genaue Angaben über die Ausführung der Reaktion gemacht. Das Antigen ist in einer solchen Verdünnung anzuwenden, daß mit Normalserum der

Ausschlag höchstens 1 Tropfen beträgt, die schwächste Verdünnung, die diesen Bedingungen entspricht, soll dann verwendet werden.

Die Antigeneinstellung kann praktisch so erfolgen, daß man eine größere Menge von Reagensgläsern mit Normalserumverdünnung und fallenden Antigenmengen (1 ccm, $^1/_{50}$, $^1/_{100}$, $^1/_{250}$ usw.) ansetzt und die Tropfenzahl bestimmt, die den gewollten Ausschlag nicht übersteigt. So ausgeführt (Einzelheiten siehe Originalmitteilung) ergab die Reaktion in 93 Proz. aller bösartigen Tumoren ein positives Resultat. In 103 Fällen anderer Erkrankungen fiel die Probe nur einmal bei Nephrolithiasis positiv aus. Bei 4 Leukämiefällen versagte die Reaktion. In späteren Mitteilungen geben sie ein vereinfachtes Verfahren zur Antigenbereitung an. Der zerkleinerte bösartige Tumor wird bei 37° in dünnster Schicht auf Glasplatten ausgestrichen oder im Vakuum getrocknet. Der getrocknete Brei wird pulverisiert und das Pulver im Verhältnis von 5 g Substanz : 25 Methylalkohol 24 Stunden bei 50° in verschlossenem Gefäß nach zeitweiligem Schütteln extrahiert. Dann heiß filtrieren, das Filtrat erkalten lassen und durch Filter Schleicher und Schüll Nr. 590 nochmals filtrieren.

d'Agostini macht besonders darauf aufmerksam, daß das Antigen durch Schütteln in seiner Wirksamkeit leidet. In 23 von 27 Tumorfällen betrug der Ausschlag der Reaktion 2 bis 5,5 Tropfen, in einem 1,7, in zwei 1,5 und endlich in einem Falle nur 0,3. Von 27 Kontrollfällen ergeben nur 3 eine Zunahme von über 1 Tropfen, und zwar 1,2, 1,3 und 1,5 Einen Teil der Mißerfolge sieht er in dem Schütteln des Antigens. Er gibt im übrigen ganz genaue Anweisungen mit praktischen Erläuterungen für die Anstellung der Reaktion.

Micheli und Catoretti fanden die Reaktion ebenfalls spezifisch für maligne Geschwülste. Von 31 malignen Tumoren gaben 27 eine positive, 4 eine negative Reaktion. 10 zweifelhafte Fälle gaben mit der weiteren klinischen Beobachtung übereinstimmende Resultate, 32 andersgeartete Krankheitsfälle reagierten negativ. Die Reaktion ergab in allen ihren Versuchen 90 Proz. positive Resultate. Sie ist streng spezifisch und diagnostisch verwertbar, keine Kachexiereaktion. Die veränderte Oberflächenspannung beim Zusammentreffen von Antigen und Tumorserum sehen sie nicht als einen Ausdruck physikalisch-chemischer Veränderungen an, die Meiostagmine nehmen vielmehr unter den Antikörpern eine besondere Stellung insofern ein, als die sonst bekannten Serumantikörper thermostabil sind, erst bei 75° zerstört werden an die Globulinfraktion gebunden sind und durch längeres Schütteln des Serums mit Äther verloren gehen. Es handelt sich bei den Meiostagminen um bisher unbekannte Eigenschaften der aktiven Elemente des Blutserums. Von hohem Interesse ist der Nachweis von Micheli und Catoretti, daß auch aus dem Pankreas ein dem Antigen aus Neoplasmen in seiner Wirksamkeit vollkommen gleichstehendes Reagens gewonnen werden kann. Ascoli und Izar fanden diese Angabe bestätigt. Durch Zusätze minimaler Mengen von Essigsäure oder Valeriansäure haben sie ferner die Ausschläge vergrößern können. Verson fand auch ein aus

Strumen hergestelltes Antigen wirksam. Tedesco beobachtete unter 29 Carcinomen 28 positive Resultate. Von 33 Kontrollfällen reagierte ein Coma diabeticum und ein Tuberculosis peritonei positiv, 2 tuberkulöse Meningitisfälle ergaben ein zweifelhaftes Resultat. Ob die Methode auch für die Frühcarcinome von diagnostischer Bedeutung ist, darüber will er sich noch nicht endgültig äußern.

Verson sah lange Zeit aseptisch aufbewahrte Sera bösartiger Geschwülste für die Reaktion noch verwendbare Resultate geben. Von 18 malignen Tumoren gaben 10 eine positive, 8 eine negative Reaktion. Unter den letzteren waren 2 wenig ausgebreitete Epitheliome und ein beginnendes Zungencarcinom. Die bösartigen Tumoren der Haut scheinen besonders oft negativ zu reagieren. Bei 6 Fällen, bei denen ein Verdacht auf malignen Tumor bestand, war die Reaktion negativ. Die Operation ergab, daß in keinem Falle ein Neoplasma vorlag. 8 Kontrollfälle reagierten vollkommen negativ.

Kraus, v. Graff und Ranzi haben vergleichende Untersuchungen angestellt über den Wert der Freund-Kaminerschen Zellreaktion, der Kobragiftreaktion und der Meiostagminreaktion. Auf Grund eines allerdings nicht sehr großen Materials und der kritischen Beurteilung der Literatur kommen sie zu dem Schluß, daß der Meiostagminreaktion vor allen anderen diagnostischen Methoden der Vorzug gebührt. Unter 26 Fällen hat sie allerdings auch zweimal Fehldiagnosen gegeben. Auch v. Monakow hält die Reaktion für die bisher bestfundierte diagnostische Methode.

Stammler hat die Meiostagminreaktion wohl in Deutschland bisher als einziger eingehend geprüft. Die Schwierigkeiten der Methode lagen offenbar in der Darstellung des Antigens, wobei einzelne Tumoren sich ganz verschieden verhalten. Unter 15 verarbeiteten Tumoren konnte er nur 6 mal einen wirksamen Extrakt erhalten. Der Tumor muß wohl möglichst frisch verarbeitet werden, was ebenso für die aus Pankreas von Rindern und Hunden dargestellten Antigene gilt. Er fand in 73 Proz. aller untersuchten malignen Tumorkranken eine positive Reaktion, in einer großen Zahl der negativen Fälle aber auch Erhöhung der Tropfenzahl gegen die Norm. In keinem der zahlreichen Fälle von Kachexien bei andersartigen Erkrankungen fand er eine positive Reaktion. Die Reaktion ist allerdings auch in 20 Proz. bei anderen Krankheiten positiv. Es waren dies fieberhafte Prozesse, Gangrän und vor allem Prostatahypertrophien. Bei einigen kleinen Hautcarcinomen und Sarkomen trat die Reaktion schon sehr frühzeitig auf. In einigen Fällen, die nach Operation rezidivfrei waren, war die M.-R. ebenfalls negativ, während sie bei anderen Fällen mit Metastasen fortbestand. Er führt die Meiostagminreaktion auf fermentative Eigenschaften in den Antigenen zurück, zumal die positiven Reaktionen anderer Krankheiten sich meist nur bei solchen zeigten, wo ein gesteigerter Eiweißgehalt oder schwere Stoffwechselstörungen sich bemerkbar machten.

Francesco Leidi fand in neueren Versuchen unter 20 Carcinomkranken 14 mal die Reaktion positiv. Unter 24 Kontrollfällen

war sie 22 mal negativ, in 2 Fällen von schwerem Ikterus ebenfalls positiv.

Izar und di Quattro machen darauf aufmerksam, daß auch Normalsera, die lange Zeit aufbewahrt werden, mit neoplastischen Antigenen reagieren. Besonders alle faulende Sera zeigen häufig stärkere Reaktionen. Izar beschreibt eine Meiostagminreaktion in vivo. Die wässerigen Emulsionen von ätherischen oder methylalkoholischen Extrakten maligner Tumoren wirken durch Erhitzen giftig. Werden Verdünnungen solcher Antigene mit Blutserum von Nichtcarcinomatösen versetzt und kräftig zentrifugiert, so bleibt das Gift in der Flüssigkeit. Wendet man aber Serum von Carcinomatösen an, so geht das Gift in den Niederschlag. Ist also der Niederschlag giftig für Versuchstiere, so ist das verwendete Serum ven einem Carcinomkranken.

Ziehen wir das Fazit aller der hier aufgezählten diagnostischen Methoden der malignen Geschwülste, so werden wir wohl sagen können, daß von den spezifischen Reaktionen bisher keine als gesichert und eindeutig anzusehen ist. Infolgedessen wird auf irgend eine Reaktion allein hin die Diagnose der malignen Geschwulst nicht zu stellen sein. Das schließt jedoch nicht aus, daß in dem einen oder anderen Falle die eine oder die andere Reaktion zur Sicherung der Diagnose mit herangezogen werden kann. Namentlich bei der Differentialdiagnose, ob ein Tumor gutartig oder maligne ist, wird man von den bisher beschriebenen diagnostischen Methoden manchmal mit Vorteil Gebrauch machen können. Schwieriger liegt allerdings die Frage, wenn ein Tumor nicht nachweisbar ist, allgemeine Symptome aber den Verdacht der malignen Geschwulst erwecken. Wir konnten feststellen, daß die meisten der als spezifisch angegebenen Reaktionen auch bei anderen Affektionen vorkommen können, die eine öfter, die andere seltener. Selbst die Meiostagminreaktion, die nach der bisher vorliegenden Literatur die zuverlässigste zu sein scheint, läßt doch auch in einzelnen Fällen selbst nach den Berichten ihrer Entdecker im Stiche, da z. B. schwerer Ikterus Cholelithiasis etc. ebenfalls positiv reagieren kann. Es scheint, daß auch hier wie bei den Kachexieerscheinungen überhaupt verschiedene Ursachen den gleichen Effekt haben können. Das haben wir beim Stoffwechsel der Krebskranken beobachten können, dasselbe sehen wir bei den meisten diagnostischen Reaktionen.

Sie sind in ihrer großen Mehrzahl wohl Folgen von Kachexieerscheinungen, die sich in gleicher Weise bei den verschiedensten Kachexien finden, und die wir erst in ihren spezifischen Ursachen von anderen zur Kachexie führenden Krankheitszuständen unterscheiden lernen müssen. Dennoch scheinen verheißungsvolle Anfänge einer spezifischen Krebsdiagnostik gemacht. Als solche sieht Paltauf die Freund-Kaminersche Reaktion wie die Meiostagminreaktion an, die er in ihren Erscheinungen als Folgen gleicher Wirkungen der spezifischen Reaktionskörper auffaßt. Ob sich diese Anschauung Paltaufs bestätigt, muß die Zukunft lehren. Eine spezifische diagnostische Methode wird einen vollen Wert für uns nur dann haben können, wenn sie eine Frühreak-

tion ist. Darüber aber haben wir bisher bei keiner der beschriebenen Methoden eine ausreichende Erfahrung, inwieweit sie in den ersten Anfängen schon auftritt.

Bei keiner anderen Affektion ist der Erfolg der Therapie so von der Erkennung des ersten Stadiums der Erkrankung abhängig, wie gerade bei den malignen Tumoren. Denn ohne spezifische Diagnostik des Frühstadiums der malignen Geschwülste ist der Kampf gegen die Krebskrankheit aussichtslos.

Die nichtoperative Therapie der bösartigen Geschwülste.

Während die spezifische Diagnostik der bösartigen Tumoren immerhin durch die experimentellen Forschungen der letzten Jahre einen Ansatz zu hoffnungsversprechenden Ergebnissen gemacht hat, ist die nichtoperative und zumal die spezifische Therapie des Krebses noch weit davon entfernt, günstige Ergebnisse zu zeitigen. Zwar ist mit der weiteren Vervollkommnung der operativen Technik die Operabilität der malignen Geschwülste in ungeahnter Weise gefördert worden. Aber Metastasen und Rezidivbildung sind noch immer nicht zu verhüten, und zahllose Kranke mit metastatischen oder rezidivierenden inoperablen Tumoren füllen die Säle der internen Kliniken und erheischen unseren therapeutischen Beistand. Dazu kommt die Schar jener Kranken, die an malignen Geschwülsten der inneren Organe leiden, die als solche, teils weil sie zu spät ärztliche Hilfe aufsuchen, teils weil Auftreten und Sitz des Tumors mit unseren diagnostischen Hilfsmitteln zu spät erst erkannt wird, der chirurgischen Behandlung nicht mehr zugänglich sind. Diesen unter der allgemeinen Kachexie, verbunden mit den deletären Folgen mechanischer Druckwirkungen und des geschwürigen Zerfalls der Tumormassen schwer leidenden Unglücklichen Linderung oder Heilung zu schaffen, ist seit jeher das Bemühen zahlreicher Forscher und Kliniker gewesen. Zahlreich sind die Berichte über die Behandlung der nichtoperabeln Tumoren. Besonders seit Beginn der experimentellen Forschung an den übertragbaren Tiergeschwulsten ist uns ein weites Feld für neue therapeutische Versuche eröffnet worden, die am Menschen anzustellen aus wohl begreiflichen Gründen unmöglich ist. Auch die Erfolge unserer arzneilichen Therapie, besonders der experimentellen Pharmakologie und Chemotherapie, regen immer wieder zu neuen Experimenten an. Die Fortschritte, die die physikalische Therapie durch die Entdeckung der Röntgen- und Radiumstrahlen und ihrer Wirkung auf tierische Gewebe erfahren hat, sind ebenfalls nicht ohne Einfluß auf die Behandlung der bösartigen Geschwülste geblieben. Ferner haben die Ergebnisse der Immunitätforschung und die spezifische Behandlung der Infektionskrankheiten zu Versuchen geführt, die malignen Tumoren durch Herstellung von spezifischen Heilsera zu bekämpfen. Teils glaubte man die Befunde von spezifischen Geschwulsterregern zur Herstellung antiparasitärer oder antitoxischer Sera ver-

werten zu können, teils versuchte man es mit der Einwirkung nichtspezifischer serotherapeutischer Maßnahmen. Endlich stellte man nach den Erfahrungen an den bösartigen Geschwülsten der Tiere anticelluläre Sera her, denen eine spezifische Wirkung auf maligne Geschwülste zukommen sollte.

Bei Anwendung aller dieser therapeutischen Methoden müssen wir allerdings Resignation üben. Über ein gewisses Maß von Milderung der Leiden, von Besserung der Beschwerden werden wir ja bei keiner der angewandten Maßregeln hinauskommen, eine Heilung vollends nur in den seltensten Fällen erzielen. Aber die Aussichtslosigkeit jeder anderen rationellen Therapie wird uns häufig genug zwingen, uns der einen oder anderen therapeutischen Methoden bei den inoperablen Tumoren zu bedienen, und das rechtfertigt diese Zusammenstellung.

A. Fermenttherapie.

Lussana, Mancini, Bouchut und Pean haben schon in früheren Jahren empfohlen, die bösartigen Geschwülste mit lokalen Injektionen von Magensaft oder Pepsin zu behandeln, um eine Verdauung der Krebsmassen zu erzielen. Diese Methode ist indessen wohl kaum viel angewendet worden, und sie ist im Hinblick auf die Ergebnisse der chemischen Erforschung der Tumoren auch kaum zu rechtfertigen. Wissen wir ja aus den Studien von Blumenthal und Wolff, Neuberg, Bergell, daß das Krebseiweiß im Gegensatz zum normalen Eiweiß ein verändertes Verhalten gegenüber den Fermenten zeigt, und von Pepsin fast gar nicht, um so mehr aber vom Trypsin abgebaut wird. Beard und Shaw-Mackenzie hatten schon früher auf Grund hypothetischer Erwägungen zur Anwendung des Trypsins in der Therapie der malignen Geschwülste aufgefordert. Shaw-Mackenzie brachte die relative Seltenheit der malignen Tumoren des Darmkanals mit der Gegenwart der Dünndarmfermente, insbesondere des Pankreas in Verbindung.

Beard geht von der Anschauung aus, daß das befruchtete Ovum, aus dem der Embryo entsteht, die nicht zu seiner Entwicklung notwendigen Zellen, sowie die an falsche Stellen geratenen verirrten Elemente zu einer für jede Art bestimmten Zeit, der „kritischen Periode“, zur Degeneration bringt. Das Agens, dessen sich der Embryo hierzu bedient, ist das im alkalischen Medium wirksame Trypsin. Gelingt es den verirrten Zellen, sich den Wirkungen des tryptischen Ferments zu entziehen, so bleiben sie unverändert liegen und geben in späterer Zeit unter dem Einfluß äußerer Reize zur Entstehung bösartiger Geschwülste Anlaß.

Schon Clerc hat nun darauf hingewiesen, daß speziell beim Carcinom das Blut wenig, manchmal gar keine Fermente führt. Das Fehlen speziell des schon in embryonaler Zeit wirksamen tryptischen Ferments will nun Beard bei den malignen Tumoren dem Organismus auf allen Wegen ersetzen, auf denen es zu den malignen Zellen gelangen kann,

vor allem durch subcutane Injektionen. Später macht Beard auch noch den Vorschlag, das Amylopsin, das Stärke und Glykogen spaltende Ferment des Pankreas, zu verwenden, das besonders bei Bekämpfung der beim Zerfall und der Resorption großer Tumormassen drohenden Intoxikationen gute Dienste leisten soll. Nachdem auch noch durch die schon erwähnten Arbeiten von Blumenthal, Neuberg u. a. nachgewiesen war, daß das Trypsin eine spezifische verdauende Wirkung auf Tumorgewebe ausübt, waren die Grundlagen der Fermenttherapie des Krebses insbesondere mit den tryptischen Fermenten gegeben. Beard selbst will gute Erfolge sowohl mit subcutanen wie mit lokalen Injektionen von Trypsin gesehen haben. Hoffmann sah unter dem Einflusse der Trypsinbehandlung bei einem ulcerierten Carcinom des Gehörgangs ein Kleinerwerden der Geschwulst, die sich zusehends reinigte, und zugleich ein Nachlassen der Schmerzen. Er ging so vor, daß er das Geschwür mit Pankreatinpulver bestreute und alsdann mit steriler Watte bedeckte.

Ball und Fairchild sahen Besserung des Allgemeinbefindens, in einem Falle auch Stillstand der Geschwulst. Bobbio konnte sich von einer günstigen Wirkung überhaupt nicht überzeugen, ebensowenig hatte Prampoloni Erfolge. Campbell berichtet über die Heilung eines Tumors, der eine Tonsille, die Zungenbasis und die Epiglottis einnahm, durch lokale Trypsininjektionen. Über die Struktur des Tumors macht er jedoch keine näheren Angaben. Goeth empfiehlt dringend die subcutane Trypsinbehandlung. In 2 Fällen von Gesichtsresp. Brustkrebs sah er eine so erhebliche Besserung, daß er von Heilung zu sprechen sich sogar berechtigt glaubt.

Rossi sah nach Injektionen von Trypsin in den Tumor ein Verschwinden des Rezidivs eines Plattenepithelcarcinoms, Donati beobachtete eine Heilung maligner Tumoren, eines rezidivierenden Sarkoms und Epithelioms. Shaw-Mackenzie hat Heilungen nie beobachtet, wohl aber vorübergehende Besserungen und günstige Beeinflussung des Allgemeinbefinden. Auch Fichera hat bei der Trypsinbehandlung Erfolge nicht gesehen. A. und S. Pinkus beschrieben eine Besserung des Allgemeinbefindens und ein Nachlassen der Schmerzen nach subcutaner Injektion von Trypsin bei Uteruscarcinomen. Das dabei entstehende Fieber führen sie auf die Resorption zerfallener Tumormassen zurück. Graves sah nur nach Injektion in den Tumor selbst Heilung. Doch bilden sich in der Umgegend des verschwundenen Tumors doch wieder neue Geschwülste. Subcutane Darreichung von Trypsin ist ohne Einfluß auf die Zellen. Er injizierte zuerst 10 mg und steigt bis dreimal 40 mg wöchentlich. Bei innerlicher Darreichung konnte er keine Beeinflussung des Tumors feststellen. Rice berichtet über günstige Erfolge bei einem Larynxcarcinom, Abrahams sah Gewichtszunahme bei inoperablem Mammakrebs. Das Verschwinden eines Tumors von Citronengröße beobachtete Branch, Cutefield das Kleinerwerden eines malignen Pankreastumors und endlich Alcindor das völlige Verschwinden eines inoperablen Mammacarcinoms. Durch innerliche Anwen-

dung des Trypsins konnte Price bei einem inoperablen Ulcuscarcinom Besserung des Allgemeinbefindens erzielen, während der Tumor nicht beeinflußt wurde. Dagegen sah Bickle bei einem inoperablen Carcinom des Nackens eine Verkleinerung des Tumors und ein Nachlassen der Schmerzen. Auch Schütte empfiehlt die innerliche Darreichung von Pankreaspräparaten. Keith, Barling, Blegvad, Babcock und Pfahler, Weinberg und Zangemeister sahen nur Mißerfolge und raten zum Teil von der Anwendung des Trypsins ab. Die beobachteten Besserungen erklären sich durch die Beförderung der Verdauung.

Bainbridge hat eine umfassende Prüfung aller Trypsinpräparate vorgenommen und fand in manchen Fällen eine günstige Beeinflussung der Verdauung und Resorption der Nahrung und eine Förderung der Ausscheidung ihrer Abbauprodukte.

Dagegen sieht er in der Trypsinbehandlung kein Krebsheilmittel. Sie war nicht imstande, das Wachstum der Carcinome oder der Metastasen aufzuhalten. Es zeigten sich zum Teil unangenehme Nebenwirkungen: Blutungen schwerster Art infolge des Zerfalls der injizierten Partien, die auch zur Überschwemmung des Körpers mit toxischen Zerfallsprodukten des Tumors führt, während der Tumor selbst an der Peripherie ungehindert weiterwuchs. Pinkus hat bei 14 Fällen keine besonderen Erfolge gehabt, dagegen trat bei 2 eitrigen Lymphomen des Halses auffallende Besserung ein.

Morton spritzt bei Carcinomen aller Art Trypsin und Amylopsin subcutan und zwar täglich 4—6 Wochen lang, beginnend mit 5 mg bis auf 20 mg steigend. Die zunächst eintretenden Allgemeinreaktionen (Fieber, Erbrechen usw.) sind nur vorübergehend. Die Carcinome jedoch stellen ihr Wachstum ein und gehen zurück. Mikroskopisch sind regressive Veränderungen an den Zellen wahrnehmbar. Das nach der Injektion auftretende Fieber ist auf die toxische Wirkung der destruierten und resorbierten Tumormassen zurückzuführen. Er will 2 Fälle von Gesichtscarcinom geheilt, andere Krebse gebessert haben. Bei einer 45jährigen Frau, der ein Carc. mammae und später ein Rezidiv entfernt war, konnte er einen unterhalb des Kinns sich bildenden Knoten nach 4 Injektionen zum Verschwinden bringen. Doch fehlt hier eine histologische Untersuchung. Er empfiehlt die Trypsinbehandlung nicht nur, um bestehende Tumoren zu beseitigen, sondern auch um etwa nach Operation noch vorhandene Keime vor ihrer Entwicklung zu Tumoren zu vernichten.

Zanoni empfiehlt die Trypsinbehandlung unter sorgfältiger Berücksichtigung des Allgemeinbefindens. Man soll mit 2 ccm Injektion beginnen und dann steigern.

Hald untersuchte 13 verschiedene Trypsinpräparate auf ihre tryptische Stärke und empfiehlt die Trypsinbehandlung auf das angelegentlichste.

Keith sah bei Anwendung des Squierschen Trypsinpräparates keine Schmerzen, die von anderer Seite beobachtet werden, vermißte allerdings auch jeden Erfolg.

Durch Kombination von Trypsin und Röntgenstrahlen konnten Morton und Jones ein Mammacarcinom vorübergehend bessern. Auch Ligestwood hat günstige Erfolge von der Trypsinbehandlung gesehen. v. Leyden und Bergell konnten durch Injektionen relativ großer Mengen von Pankreatin circumscripte Tumorstellen zur Erweichung bringen. Innerlich gegeben fand sich eine günstige Beeinflussung von Magencarcinomen. Ein Dauererfolg blieb aber aus. Kuhn beobachtete die Verflüssigung eines Mammacarcinoms durch Trypsininjektionen, ohne aber den tödlichen Ausgang der Krankheit aufhalten zu können. So kommt denn auch Bergell zu der Anschauung, daß die Wirkung des Pankreatins in vitro eine bessere ist als am lebenden Gewebe, daß hier doch andere Verhältnisse vorliegen, die einer Verwendung des Pankreatins als Heilmittel gegen Tumoren hindernd im Wege stehen. Ich selbst habe in zahlreichen Fällen Pankreatin in mannigfacher Form verwendet. Einen Erfolg irgendwelcher Art habe ich niemals beobachten können. Zu dem gleichen Resultate kommt Rovsing, der 15 Fälle ohne jede Wirkung behandelte. Die Trypsinbehandlung maligner Tumoren ist denn auch jetzt wohl allgemein verlassen.

Eine andere Fermenttherapie suchten v. Leyden und Bergell einzuführen. Tierexperimentelle Studien und Versuche am Menschen ließen sie zu der Ansicht kommen, daß der Geschwulstprozeß seine Ursachen hat in dem Fehlen resp. dem Mangel spezifischer Fermente. Solche Fermente glaubten sie in der Leber und andern Organen von Kaninchen zu finden und injizierten daher Leberpreßsaft von Kaninchen in maligne Tumoren. Die Geschwülste konnten in wenigen Tagen zur Einschmelzung gebracht werden. Die zahlreichen toxischen Produkte des Einschmelzungsprozesses erwiesen sich jedoch als so deletär für den Organismus, daß eine weitere Anwendung dieser Fermenttherapie unterblieb, obwohl Bergell und Lewin, sowie Bergell und Sticker an Tiertumoren günstige Frfolge beobachten konnten.

Zangemeister hat Tiergalle lokal und subcutan injiziert und fand in einem Falle von vorgeschrittenem Vaginalcarcinom einen teilweisen Rückgang, den er durch die lytische Kraft der Galle auf tierische Zellen erklärt. Auch Cholin hat er zu Injektionen verwendet und zwar nach dem Vorgange von Exner und Sywek in 2proz. Lösung. Er bestätigt die bei lokaler Anwendung von diesen Autoren gefundenen Nekroseerscheinungen der malignen Zellen, leugnet aber jeden therapeutischen Erfolg. Das Papain, eine Substanz von fermentähnlicher Beschaffenheit, hat Branch zur Krebsbehandlung empfohlen.

Von andern Überlegungen ging J. Hofbauer aus. Er meinte, daß dem Organismus der Krebskranken Hemmungskörper gegen die abnormen fermentativen Vorgänge in den Geschwülsten verloren gegangen seien und wollte diese Hemmungskörper zu therapeutischen Zwecken dem Organismus wieder zuführen. Rinderserum in Mengen von 26—50 g, Chinin 0,3—0,5 g pro dosi und Knochenkohle sollten solche hemmenden Wirkungen haben. Ganz besondere Wirksamkeit aber schrieb er dem Cholesterin zu, das er in Dosen von 0,3—0,5 g verwendete. Er hielt

es für einen Antagonisten des Lecithins, das als Aktivator der intracellulären Fermente gilt. Bei großen Tumoren verwendet er Chinin, bei flachen Rezidiven Cholesterin, bei Lippencarcinomen und Rezidiven von Mammatumoren Chinin, Rinderserum und Cholesterin. Auch Atoxyl (0,3 g) spritzt er ein. Bei 20 inoperablen Tumoren wollte er mit dieser Behandlungsmethode Verkleinerung der Geschwulst und Besserung des Allgemeinbefindens gesehen haben. Seine Beobachtungen fanden jedoch eine vernichtende Kritik in einer Sitzung der gynäkologischen Gesellschaft von Berlin (siehe Zeitschr. für Geburtsh. und Gynäkologie 62. Heft 1). E. Falk konnte überdies zeigen, daß das Cholesterin keine hemmenden Wirkungen auf das Tumorwachstum hat. Das Placentarblut, das von Hofbauer ebenfalls als antagonistisches Mittel empfohlen wurde, hat Falk bei 10 Kranken angewendet. Zwar fand er in einem Falle ein Verschwinden eines Tumors, endgültige Erfolge aber blieben aus. Jetzt wird die Hofbauersche Methode kaum noch irgendwie angewendet. Auch ich habe bei Tieren durch Injektion von Cholesterin niemals irgend eine hemmende, eher eine wachstumbefördernde Wirkung gesehen. Zur Anwendung am Menschen hatte ich daher keine Veranlassung.

In neuerer Zeit haben Sticker und Falk das Carbenzym empfohlen, ein Präparat, das eine Verbindung von Pflanzenkohle mit dem tryptischen Ferment darstellt. In Verbindung namentlich mit Radiumpräparaten (Radiolcarbenzym) soll es nach der Angabe der Erfinder gute Wirkungen bei malignen Tumoren ausüben. Ich habe mich von diesen nicht überzeugen können, ja bei Anwendung ungeeigneter Präparate ist sogar von Caan und Laubenheimer eine Tetanusinfektion berichtet worden, die freilich von Sticker und Falk auf die Benutzung einer infizierten Radiumerde zur Gewinnung des Radiols im Präparat Radiolcarbenzym beruhen soll. Von Odier stammt die Empfehlung des glykolytischen Ferments zur Behandlung des Carcinoms, indem er von der Überlegung ausging, daß der Krebs durch eine Substanz des Blutes bedingt ist, die durch die Antikörper des in dem Organismus eingeführten glykolytischen Ferments zerstört wird. Er will günstige Resultate mit dieser Behandlung erzielt haben, besonders bei Kombination mit Trypsin.

Damit wären die wichtigsten fermenttherapeutischen Versuche bei malignen Tumoren erschöpft. Hinzuweisen ist noch auf eine Angabe von Vaugham, der aus Carcinomen hergestellte, in Alkohol unlösliche Fermente in 8 Fällen anwandte und Besserungen erzielte.

Als Kuriosum endlich sei angeführt eine Mitteilung von Karl Bayer, der frische Rindermilz auf Tumoren auflegte und in 5 Fällen Erweichung und Verflüssigung beobachtet haben will. Er begründet diese sonderbare Therapie mit der Tatsache, daß in Lymphdrüsen eine Cytolyse der Krebszellen sich findet, die auf eine spezifische Schädigung der Tumorzellen durch adenoides Gewebe hindeutet.

Eine wesentliche Bereicherung unserer Therapie ist die Fermentbehandlung der Tumoren nie gewesen. Die berichteten Erfolge sind

höchst problematischer Natur und berechtigen keineswegs zu irgendwelchen Hoffnungen. Gewöhnlich bleiben die günstigen Erfolge der Entdecker die einzigen. In unserer langjährigen Erfahrung blieben sie jedenfalls gänzlich aus. Sie teilen darin das Schicksal mit einer ganzen Reihe von andern organotherapeutischen Heilmitteln, die auch mit angeblich gutem Erfolg angewandt worden sind. So teilt Jones günstige Erfolge bei malignen Tumoren durch Schilddrüsentabletten mit, wobei er manchmal Rückgang der Geschwülste und Metastasen, in andern Fällen Stillstand des Wachstums bei gleichzeitiger Erholung der Patienten konstatierte. Zur Unterstützung der Therapie nahm er außerdem in einem Falle der Exstirpation der Ovarien vor! Also auch eine spezifische Krebstherapie.

In neuester Zeit empfiehlt Fichera die therapeutische Verwendung von Autolysaten bösartiger Geschwülste und menschlicher Embryonen. Er gründet diese neue Methode auf die Tatsache, daß embryonales Gewebe im Tierversuch eine schützende Wirkung gegen Mäusetumoren zeigte. Er geht so vor, daß 2—6 Wochen alte Embryonen autolysiert und nach 2 monatiger (jetzt neuerdings auch schon früher) Aufbewahrung bei 73 ° im Brutschrank von der Flüssigkeit 2—3 ccm 2—4 mal wöchentlich mehrere Monate lang injiziert. Bei Rezidiven wendet er lieber lokale Behandlung in den Tumor selbst an, sonst spritzt er subcutan. Er sah günstige Erfolge bei inoperablen Tumoren, auch üppigwuchernde Geschwülste gingen zurück.

Weitere Nachprüfungen der Ficheraschen Krebsbehandlung sind an Menschen bisher nicht angestellt worden.

B. Chemotherapie.

Weit älter und demgemäß auch vielfältiger als die fermentative Behandlung des Krebses und der übrigen malignen Tumoren ist die Therapie mit chemischen Mitteln. Ein unübersehbares Heer von Arzneimitteln ist in der Literatur zerstreut, und was das Merkwürdigste ist, in allen Mitteilungen werden die glänzendsten Erfolge verzeichnet mit einer Reihe der unschuldigsten Mittel, so daß man eigentlich glauben sollte, nichts wäre leichter und bequemer als die Heilung maligner Tumoren. Welche Umstände einen solchen gewollten oder ungewollten Optimismus verschulden, darüber wird noch zu reden sein. Besonders lokale Ätzmittel werden von den verschiedensten Seiten gerühmt. Zinkchlorür und chlorsaures Kali haben Cauquoin, Ure, Rioffrey, Grosse, Beyeron, Blondeau, Burow, Mc. Connell, Costanzo und Hausmann angewendet. Burow empfiehlt das chlorsaure Kali in Substanz aufzulegen und beobachtete danach Schrumpfung und Resorption der Tumors. Jasinski konnte auf diese Weise ein Epetheliom der Unterlippe mit Drüsenmetastasen zur Heilung bringen. Ethyboule empfahl innerlich 3—4 g Kal. chlor. täglich und außerdem örtliche Applikation. Lomer empfiehlt es ebenfalls zur Lokalbehandlung. Malecchia behauptet auch 2 Uteruscarcinome durch Ausspülungen mit Kal. chlor.-Lösungen geheilt zu haben. Thiersch, Moore, Bruns,

Billroth, Campbell, de Morgan haben Zinkchlorür zur Verhütung von Rezidiven angewendet, Sims und van de Wacker empfehlen es zur Behandlung der Uteruscarcinome, und Kocher hat Zinkchlorid mit teilweise gutem Erfolge bei einem Carcinom der Thyreoidea angewandt. Besonders beim Uteruskrebs hat es vielfache Verwendung gefunden. Fränkel berichtet über 6 inoperable Fälle, bei denen mikroskopisch die Diagnose gesichert war, die er mit Zinkchlorür ohne Rezidivbildung geheilt hat. Blau hat einen Fall beobachtet, wo der erkrankte Uterus durch Behandlung mit Zinkchlorürtampons spontan ausgestoßen wurde. Czerny berichtet über 2 Fälle von histologisch sicherem Uteruskrebs mit Ausgang in Heilung nach Behandlung mit demselben Mittel, ebenso über verschiedene andere Carcinome besonders der Haut, die mit dem Erfolg vollkommener Heilung so behandelt worden waren. Auch Völker und Steinthal berichten über günstige Wirkungen des Zinkchlorürs, das in neuer Zeit besonders wieder v. Herff empfiehlt. Er tamponiert den gereinigten Carcinomherd mit 50 proz. Chlorzinkpaste und entfernt nach 4—8 Stunden den Tampon. Das wiederholt er 4—5 Tage. Fergusson behauptet, bei Anwendung dieser Paste völlige Heilung gesehen zu haben. Rosander injizierte bei Cancroiden $^1/_2$—1 proz. Kaliumhydratlösung und sah in 3 Fällen vollkommene Heilung der Tumoren. Sick und Martin wenden mit gutem Erfolge Tampons von Liquor ferri sesquichlorati, Schäffer und Toff das Ferropyrin in 20 proz. Lösung oder in Pulverform an. Novaro empfiehlt eine konzentrierte wässerige Bromlösung 1:3, die er in die Tumoren spritzt, womit er bei Uteruscarcinomen und Cancroiden Heilung erzielte.

Heine empfahl Lokalbehandlung mit Salzsäure, Broadbent und Morre, Morrod, Bricheteau empfehlen Essigsäure. Von Hérard de Besse wird Osmiumsäure, von Delbastaille und Winiwarter Überosmiumsäure, von Elfimow Milchsäure angewendet. Winiwarter berichtet über sehr günstige Erfahrungen bei Lymphomen, die er so vollkommen geheilt hat (3 Tropfen einer 1 proz. Lösung in den Tumor injiziert, 14 Tage lang täglich). Bei Carcinomen sah er keinen Erfolg. Das Argent. nitric. haben Thiersch, Nußbaum, Hermann, Völker, Kühn, Durante zur Therapie verwendet, das sich aber nicht bewährt hat; andere Autoren, wie Meredith Powell, Bayer, Hallopeau, Raunelletty, Faly, Mitchell, Rujewsky bedienten sich mit gutem Erfolge der lokalen Formalinbehandlung. Gellhorn wandte mit günstigen Ergebnissen örtliche Acetonbehandlung an, ebenso Taussig, Mayer, Henkel u. a. Kronacher hatte Erfolge mit Terpentin, Shaw-Mackenzie und Clay empfehlen, das Chiosterpentin subcutan zu injizieren oder auch innerlich zu geben und wollen so Carcinome geheilt haben. Suton behandelte mit Jodtinktur und Chrobak ätzte mit rauchender Salpetersäure. Blau berichtet über zwei mit Salpetersäure behandelte Uteruscarcinome, die er so 3—4 Jahre am Leben erhielt. Hasse und Schwalbe injizierten 30—50 proz. Alkohol in den Tumor und brachten damit das Tumorgewebe zur Degeneration. Denissenko

empfahl, das Chelidonium teils lokal, teils innerlich in Extrakten zu verwenden, doch wurden von andern Autoren, z. B. Dührssen, Erfolge damit nicht erzielt. Webb empfahl grüne Seife mit Cholesterin. Unna glaubt, daß Resorcin (in Substanz) oder Benzoesäure, auch beide zusammen, günstige Wirkungen auf das Carcinomgewebe haben.

Von anderen Überlegungen ging Mosetig-Moorhof aus. Er wollte durch Anilinfarbstoffe, die eine spezifische Verwandtschaft zu den malignen Zellen haben, eine vitale Färbung und damit eine Schädigung des Tumors erreichen. Zuerst verwendete er Anilinum trichloratum bei einem Sarkom ohne Erfolg, später nahm er Methylenblau und Pyoctanin mit gutem Gelingen sowohl zu äußerlicher als auch innerlicher Verwendung. Le Dentu gebrauchte ebenfalls das Pyoctanin, Horand das Trypanrot. Über besondere Erfolge, auf Grund von 120 beobachteten Fällen, berichtet Jacobi nach Verwendung von Methylenblau. Er wendet es in Dosen von 0,1 g steigend auf 0,2—0,3 g täglich an und glaubt, daß er durch diese Methode in vielen Fällen günstige Erfolge erzielt hat. Er empfiehlt sie besonders nach Operationen zur Verhütung von Rezidiven. Schmidt hat das Weiterwachsen von Tumoren durch Ozonwassereinspritzungen verhüten, ja sogar Heilungen erzielen können. Behla empfiehlt Lysol, 4 mal täglich .10 Tropfen, steigend auf 25, in schleimigen Vehikeln und außerdem Jod. Rampoldi empfahl das Jecquirity, das wirksame Prinzip von Abrus precatorius, in den Conjunctivalsack zu träufeln. Zuerst wurde es auch von zahlreichen Autoren (siehe Fichera, S. 197, II. Teil) angewandt, doch geriet die Methode bald, wie so viele andere, in Vergessenheit. Der innerliche Gebrauch von Condurango sollte namentlich beim Magencarcinom eine spezifische Wirkung ausüben. Von Friedreich und Casarès zuerst empfohlen. wurde es von Riese, Becker, Nußbaum, Reich und Sänger vielfach verwendet und wird auch heute noch viel gegeben, obwohl es als Spezificum gegen Carcinom gänzlich wirkungslos ist. Fleiner hat von Chloralbacid (Tabletten zu 0,5, 1—3 Stück pro dosi) günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens gesehen.

Becher teilt eine neue Behandlungsmethode von inoperablen Carcinomen mit. Er will damit 3 Fälle geheilt haben. Er injizierte täglich eine Lösung von 5,0 Kalilauge und 4,0 g Natronlauge in 1000 Aqua dest., durch das gasförmiges Chlor geleitet wird. Die Hypochlorite sollen die Heilwirkung ausüben. Gemnill hat ein Ulcus rodens bei einer 82 jährigen Frau mit 10 proz. wässeriger Lösung von Natr. bichrom. mit dem Erfolge völliger Heilung behandelt. Wallhauser hat sogar multiple hämorrhagische Hautsarkome mit Sublimatumschlägen in 2 Fällen geheilt.

Küster sah Rückbildung eines Carcinoms nach dem innerlichen Gebrauche von Loretin-Griserin. Yaboulay empfahl das Chinin in Dosen von 2 g täglich innerlich. Danach sah er ein Wiederoperabelwerden eines inoperablen Myxosarkomrezidives. 2 Mammacarcinome zeigten nach innerlicher und äußerlicher Anwendung des Chinins eine Verkleinerung um $^2/_3$—$^1/_2$ ihrer ursprünglichen Größe. Balbège sah

Heilung eines Gesichtscarcinoms durch 4 monatige Behandlung mit Chininsalbe (Chin. muriat. 1,0, Adeps 2,0). Auch Launois sah nach subcutanen Injektionen von Chinin deutliche Besserungen, und Havas empfiehlt es zur Anwendung bei jedem inoperablen Krebskranken, ebenso Holländer und Pecsi in Verbindung mit Atoxyl.

Sykow schlägt Behandlung mit Kal. hypermanganicum und mit Kohle vor, da diese die Entwicklung des Tumors hemmen soll. Fenvick will 22 Fälle von Krebs durch intratumorale Injektion von Kaliumbichromat geheilt haben. R. Oestreich beschreibt eine spezifische Behandlung des Krebses auf Grund pathologisch-anatomischer Erwägungen Er geht von der Tatsache aus, daß Knorpelgewebe niemals von dem wachsenden Tumor angegriffen wird, also Stoffe enthält, die offenbar auf die Krebszellen schädigend einwirken. Als diesen Stoff sieht er das chrondroitinschwefelsaure Natron (Tuman) an, das er in Dosen von 0,1—0,2 g täglich subcutan injiziert. Er will eine spezifische Wirkung (Schmerzen an den erkrankten Partien, zuweilen auch gesteigerten Zerfall, bemerkenswerte Besserungen und Stillstände des Wachstums) beobachtet haben.

Weitere Mitteilungen Oestreichs aus neuerer Zeit sollen zu weiteren Versuchen anregen wegen der offenbar spezifischen Wirkung des Tumors auf das Krebsgewebe (nicht bei Sarkomen oder Endotheliomen anzuwenden!). Als schmerzstillende Mittel verwendete Duplan und Lengemann das Anästhesin, ferner Heineck und Klaußner das Orthoform. Nach Kindler soll Orthoform auch bei Magencarcinomen in Dosen von 0,3 g innerlich, in Wasser genommen, günstig wirken, ebenso nach Luxenburger bei Carcinoma vesicae. Als schmerzlinderndes Mittel wird auch Aspirin besonders von Ruhemann, Werkel, Fabricius u. a. empfohlen.

Mit Adrenalininjektionen in das subcutane Gewebe, eventuell in den Tumor selbst will Reicher die malignen Geschwülste behandeln. Er geht von der an Tieren beobachteten Tatsache aus, daß nach Adrenalininjektionen relativ große Rattensarkome zur Rückbildung gebracht werden konnten, offenbar infolge der Schädigung der zuführenden Blutgefäße. Echtermayer hat mit Adrenalininjektionen günstige Erfolge bei einem inoperablen Zungengrundkrebs erzielt. Reicher berichtet neuerdings über eine Reihe anderer mit Adrenalin günstig beeinflußter Fälle. So konnte er ein Chondrosarkom des Schädels in $3^1/_2$ Wochen durch tägliche Adrenalineinspritzungen um fast $^2/_3$ verkleinern. Schon früher hatte Mahn mit äußerlicher Applikation von Adrenalin (Injektionen verwirft er) Stillung der Blutung, Verringerung der Schmerzen und der Sekretion erzielt, ebenso Rovello, Ichaud, Fiesinger und Mann. Peters gab Adrenalin innerlich und machte Pinselungen mit 10proz. Lösung. Spieß hatte auf der I. Tagung der Internationalen Krebskonferenz in Heidelberg über Heilungen von Mäusecarcinomen durch Injektionen von Anästheticis (vornehmlich Novocain) berichtet und ihre Anwendung beim Menschen empfohlen. Der Blutzufluß zu den Tumoren sollte so verhindert und die Ernährung des Tumors ge-

schädigt werden. Schleich und Witkowski machten parenchymatöse Injektionen von anästhesierenden Lösungen ebenfalls mit gutem Erfolge. Gilchrist hat 14 Fälle mit Cocain behandelt und sehr gute Wirkung auf den Allgemeinzustand, Schmerzstillung und Stillstand der Blutung gesehen. Eisenmenger hat jauchende, übelriechende Carcinome und Lymphdrüsenmetastasen nach vaginaler Operation iontophoretisch behandelt mit Thymol, Acid. benzoic., Acid. salicyl., Acid. hydrochlor., Alkohol und Wasser. Er will ein Jahr dauernde Gesundheit erzielt haben.

Keck sah ein Rectumcarcinomrezidiv nach zweimaliger Anwendung von Zinkquecksilber-Kataphorese vollkommen verschwinden und Taylor und Jones haben 7 Fälle von Ulcus rodens mit derselben Methode teils geheilt, teils wesentlich gebessert. Hauer fand in 40 Fällen von Carcinom nach Einspritzungen von Gelatine unter die Haut Nachlaß der Blutungen, des Foetors und der Sekretion bei Uteruskrebs. Hebung des Allgemeinbefindens und Milderung der Schmerzen sollten ebenfalls die Folge dieser Behandlung sein. Ja in einigen Fällen will er auch Verkleinerung der Tumoren gesehen haben. Widmer endlich hat ein Cancroid des Handrückens nur durch mehrmonatige Sonnenlichtbestrahlung ohne weitere Therapie vollkommen zur Heilung gebracht. Krull (Güstrow) behandelt mit angeblich gutem Erfolge Carcinom mit subcutanen Einspritzungen einer sehr verdünnten Lösung von Ameisensäure. Es soll die Ernährung des Kranken heben, um die Krankheitskeime leichter zu überwinden. Kachektische Kranke schließt er von der Behandlung aus. Ein Rezidiv von Mammacarcinom wurde in 4 Monaten geheilt. Von 4 Magencarcinomen berichtet er, daß sie 3—4½ Jahre gesund blieben, fast alle Carcinomfälle zeigten unter dieser Behandlung eine Lebensdauer von mehreren Jahren. Doch fehlt bei den meisten Fällen die sichere Diagnose, außerdem wirkt das Mittel in gleich günstiger Weise auch bei Phthisis und bei chronischen Nierenentzündungen!

Evans behandelte Carcinomkranke mit Ameisensäure in mannigfacher Form, ohne jedoch wesentliche Erfolge zu sehen. Um eine Hyperleukocytose zu erzielen, schlägt Lovell Drage vor, Injektionen mit Zimtsäurelösungen zu machen. Er spritzt von einer 10 proz. Lösung Natr. cinnamomicum zweimal wöchentlich 20 Tropfen, von einer 20 proz. Lösung von orthocumarinsaurem Zimt 25 Tropfen ein. Er berichtet sehr günstige Erfolge, besonders Beseitigung der Schmerzen, Reinigung der Ulcerationen und Kleinerwerden der Tumoren. In einem Falle war bei der Autopsie der Tumor ganz verschwunden. Später empfahl er, in Gemeinschaft mit Morgan, außer den Injektionen noch 0,2 g Antimon innerlich zu nehmen und hat mit dieser Methode langdauerndes Wohlbefinden und Hebung des Körpergewichts erzielt. Keith gibt eine Mischung von Jodipin, Zimtsäure und Arsen und berichtet über 3 günstig beeinflußte Fälle. Weiterhin berichtet er über günstige Ergebnisse nach gleichzeitiger innerlicher Darreichung von Phosphor zugleich mit den Injektionen. Die Therapie muß ausgesetzt werden,

wenn die roten und weißen Blutkörperchen eine Verminderung ihrer Zahl zeigen.

Wohl mit die ausgedehnteste Verwendung hat das Arsen in der Therapie des Krebses gefunden. Schon die alten Ägypter und Inder kannten seine Anwendung, und im Carischen Medikament des Hippokrates war es ebenfalls enthalten. Bei Krebskranken hat es Avicenna zuerst innerlich gegeben, und seitdem ist es aus dem Arzneischatz für die bösartigen Tumoren nicht mehr verschwunden. Billroth hat es besonders bei den malignen Symptomen empfohlen und Esmarch wandte es mit Morphium und Kalomel als Salbe und in großen Dosen innerlich mit gutem Erfolge bei den mannigfachsten Formen der bösartigen Geschwülste an. Besonders als Ätzpaste fand es vielfache Verwendung, namentlich bei den Hautcancroiden (Bongard, Neucourt). Fromaget berichtet über eine vollkommene Heilung eines Gesichtscancroids mit Metastasen in den supraclavicularen Lymphdrüsen nach der Verwendung einer solchen Arsenpaste, auch Clarac teilt mehrere günstig behandelte Fälle mit, ebenso Mongour, Dubreuille, Marcialio, Camponi, Consigli, Tanzia und Brignoles. Kühn hat 8 Fälle von Epitheliom der Nase und der Lippen mit Arsenikpulver behandelt und 6 davon geheilt.

Czerny und Trunecek haben Cancroide mit wässerigen oder alkoholischen Arsenlösungen behandelt. Sie empfehlen eine Lösung von 1 g Arsenik auf 75 Wasser und Alkohol āā und bepinseln damit besonders Gesichtscarcinome ohne Drüsenmetastasen oder Mammacarcinome mit dem Effekt völliger Heilung.

Hermet berichtet ebenfalls über günstige Erfahrungen mit dieser Methode, die freilich von Gaston, Hallopeau u. a. bestritten werden. C. Beck hat durch die Anwendung des Verfahrens von Czerny und Trunecek sehr befriedigende Resultate erzielen können. Lassar hat 3 Fälle von Gesichtscarcinom durch subcutane und innerliche Verwendung von Arsenpräparaten vollkommen geheilt, auch Lomer empfiehlt Arsen besonders zur Nachbehandlung von Uteruscarcinomen, um Rezidive zu verhüten. Schurig will durch innerliche Darreichung von Sol. Fowleri 4 inoperable Carcinome vollkommen geheilt haben. Freilich sind die Diagnosen nicht sicher, auch die Krankengeschichten entbehren der Klarheit. Renaut Payne und Mendel verwenden zur Behandlung das Natr. cacodylicum. Mendel spritzt es intravenös täglich zu 1—4 ccm einer 5 proz. Lösung, Schleich injiziert täglich 0,05 g in den Tumor selbst und sah ein Carcinom, das er allerdings zugleich mit Röntgenstrahlen behandelte, zu vollkommener Heilung kommen.

In neuerer Zeit ist nun die Arsenbehandlung der bösartigen Tumoren in verstärktem Maße wieder aufgenommen worden. Durch die chemotherapeutischen Arbeiten Ehrlichs und seine Erfolge gegen die Lues hat man seine Aufmerksamkeit diesem, wie wir gesehen haben, bereits früher vielfach gebrauchten Präparat zugewendet.

Besonders das Atoxyl, das ja der Ausgangspunkt der Arbeiten Ehrlichs geworden ist und durch F. Blumenthal schon vor einigen

Jahren in die Therapie eingeführt worden war, hat ausgedehnte Verwendung auch bei der Behandlung der malignen Geschwülste gefunden.

F. Blumenthal spritzte Atoxyl sowohl in den Tumor als auch subcutan (0,1 g jeden zweiten Tag bis zu 30 Injektionen) und konnte bei zwei Fällen ein Stillstehen des Tumorwachstums beobachten. Drei andere Fälle zeigten langsameres Wachstum und alle fünf Hebung des Allgemeinbefindens. Sick konnte durch subcutane Injektion von 0,05 bis 0,1 g durch mehrere Wochen hindurch Sarkome zur Heilung bringen, und Holländer und Pecsi wandten mit gutem Erfolg eine kombinierte Atoxyl-Chininbehandlung an. Sie beobachteten Zerfall der krebsigen Neubildung; die Schädigung durch die Resorption der zerfallenen Tumormassen suchten sie durch Kochsalzinfusionen zu paralysieren. Auch Daniel und Spude empfahlen die Atoxylbehandlung, besonders zur Verhütung von Rezidiven. Blumenthal kombinierte später das Atoxyl mit Novocain (nach den Untersuchungen von Spieß). Er nahm 1 g Atoxyl + 0,1 Novocain auf 10 Wasser und machte jeden zweiten Tag Injektionen von 1 bis 2 ccm in den Tumor bis zu 30 Injektionen. In einem Falle sah er Verschwinden eines von ihm als Krebsknoten (Metastase) in der Mamma aufgefaßten Tumors. Der Primärtumor war ein Carcinom der Thyreoidea und blieb unbeeinflußt. Er verwendete ferner Injektionen von Atoxyl mit Acid. arsenicos., auch Kombinationen beider Präparate mit Jodatoxyl. (1,0 g Jodatoxyl + 1 g Atoxyl + 0,02 bis 0,04 Acid. arsenicos. auf 10 Wasser). Mit dieser Behandlung glaubt Blumenthal bemerkenswerte Erfolge erzielt zu haben in zwei Fällen von malignem Tumor der Abdominalorgane. Beide Fälle mit großen Tumoren kamen zur vollkommenen Heilung. Der Autor faßt aber selbst die Möglichkeit ins Auge, daß es sich hier um pseudoleukämische oder luetische Geschwülste gehandelt haben kann. Ich halte das für absolut sicher. Denn daß man einen richtigen malignen Tumor von der von Blumenthal beschriebenen Größe durch irgend ein Mittel vollkommen in relativ kurzer Zeit zur Heilung bringen kann, halte ich nach meinen an hunderten von Fällen gemachten Erfahrungen für völlig ausgeschlossen. Ein dritter Fall, Rezidivtumor nach Mamma-Carcinom wurde durch drei Injektionen vollkommen geheilt. In letzter Zeit hat Blumenthal meist nur noch Atoxyl + Acid. arsenicos. in der mitgeteilten Konzentration verwendet und berichtet über vier weitere günstig beeinflußte Fälle. Ein von ihm als Drüsenmetastase in der Achselhöhle angesprochener Tumor bei einem 77jährigen Arbeiter, dem ein Primärtumor an den Fingern (histologisch zweifelhaft, ob Carcinom oder Sarkom!) exstirpiert war, ist nach Injektion der Mischung und innerlicher Darreichung von Jodkali vollkommen verschwunden. Eine Frau mit einem Tumor in der Milzgegend und mächtigen Drüsenpaketen am Halse sowie Drüsenschwellungen in den Leistenbeugen zeigte ebenfalls promptes Zurückgehen der Tumoren nach mehreren Injektionen. Der Tumor in der Milzgegend ist vollständig geschwunden. Zwei andere Fälle zeigten Drüsentumoren neben einem Tumor im Augenhintergrund. Bei beiden gingen die Tumoren ebenfalls

ganz, beziehungsweise fast völlig nach den Injektionen zurück. Eine histologische Untersuchung ist bei der geheilten Frau wie bei dem zweiten zuletzt erwähnten Manne nicht gemacht worden. Auch hier handelt es sich wohl um maligne Lymphome oder luetische Tumoren, beziehungsweise um eine therapeutischen Eingriffen sehr zugängliche Form von Sarkom, die wir ja nach mancherlei andern Mitteln mit relativer Leichtigkeit zurückgehen sehen. Besonders scheint es, daß manche Osteosarkome und Drüsentumoren (siehe Manheimer, Bruns Beiträge zur Chirurgie, April 1911) auf Atoxylinjektionen günstig reagieren, während Blumenthal bei Mamma - Magen - Lebercarcinomen keine Erfolge gesehen hat. In neuester Zeit sprizt er Atoxyl + Acid. arsenicos. subcutan gleichzeitig mit Injektionen von Adrenalin 1,0 + 0,1 Novocain in den Tumor selbst. Auch diese Injektionen macht er zuweilen in den Tumor selbst, warnt aber zur Vorsicht wegen der Erweichung und etwaigen Blutung. Michailow sah bei inoperablem Krebs von Jodkali + Natr. arsenicos. innerlich gute Erfolge. Skene Keith empfiehlt eine Kombination von Eisen-Arsen- + Jodeisenbehandlung innerlich als wertvoll.

Die Entdeckung des Salvarsans und die von Caan festgestellte Tatsache, daß eine große Reihe von Sarkomen eine positive Wassermannsche Reaktion geben, haben Czerny und Caan veranlaßt, auch bei inoperablen Carcinomen und Sarkomen das Salvarsan teils in den Tumor, teils intramuskulär einzuspritzen. Sie fanden in den meisten Fällen von Carcinom eine günstige Beeinflussung des Allgemeinbefindens, Nachlassen des Schmerzes, hier und da auch wohl eine Verkleinerung.

In zwei Fällen von Sarkom mit stark positiver Wassermannscher Reaktion sahen sie einmal ein Zurückgehen des Tumors (ein Sternaltumor [Osteosarkom?]), einmal eine vollkommene Heilung (0,2 Salvarsan in den Tumor, 0,3 intraglutäal). In dem letzten Falle handelt es sich aber offensichtlich um eine nicht maligne Geschwulst, die entweder ein syphilitisches oder pseudoleukämisches Granulom war. Bei drei Lymphomerkrankungen sahen sie keinen Erfolg.

Sie empfehlen das Salvarsan namentlich bei Sarkomen mit positiver Wassermannscher Reaktion hauptsächlich wegen seiner schmerzlindernden Wirkung, die auch Blumenthal beim Atoxyl rühmt. Auch könnte man operable Tumoren mit Salvarsaninjektionen vorbehandeln.

Heller berichtet ebenfalls über die günstigste Beeinflussung eines angeblichen Angiosarkoms der Zunge durch Salvarsan. Ich habe schon gleich in der Diskussion hervorgehoben, daß ohne mikroskopische Untersuchung die Diagnose Sarkom nicht gestellt werden kann. Bei den meisten der durch Atoxyl oder Salvarsan zur Heilung gekommenen Fälle handelt es sich nach meiner Überzeugung um anatomisch nicht maligne Geschwülste, wahrscheinlich um pseudoleukämische oder syphilitische Tumoren. Nur bei solchen kann eine nichtoperative Behandlung mit Arsenpräparaten wie mit andern Medikamenten hier und da eine völlige Heilung herbeiführen. Daneben gibt es gewiß eine Reihe von echten Carcinomen und Sarkomen, die sich durch solche Arsen-

behandlung in erheblichem Grade bessern lassen. Daß hier aber irgend eine spezifische Wirkung vorliegt, ist nach meiner Ansicht ausgeschlossen. Möglicherweise handelt es sich in den Fällen, wo Atoxyl oder Arsen besonders günstig wirkt, um maligne Tumoren auf dem Boden einer luetischen Affektion. Obwohl Förster behauptet, daß beide Affektionen, wie er auf Grund seiner Erfahrungen über das relativ seltene Vorkommen der Wassermannschen Reaktion bei Carcinomen annimmt, nur recht selten miteinander etwas zu tun haben, scheint mir doch besonders nach den Arbeiten von Caan relativ häufig ein Zusammenhang zwischen Syphilis und malignen Tumoren zu bestehen. Auf diese Weise lassen sich auch die nach Jodmedikation berichteten Heilungen maligner Geschwülste, besonders von Sarkomen, erklären.

So sah Koster ein inoperables Sarkom des Orbitalrandes bei einem 16 jährigen jungen Manne nach Jodkali vollkommen verschwinden, Michailow hält überhaupt Jodkali fast für ein spezifisches Mittel gegen maligne Tumoren, namentlich des Intestinaltractus. Er verordnet es als Klysma zu 4 g mit 2 g Natriumbicarbonat auf 80—100 g Wasser abends nach einem Reinigungsklystier. In vielen Fällen hat er danach erhebliche Besserungen gesehen, ja er will sogar auf diese Weise Heilungen erzielt haben. Auch hat ja Blumenthal in einem seiner geheilten Fälle die Atoxyltherapie mit Jodkalium innerlich vereint. Danach hätte also Jodkali dieselbe Wirkung wie viele andere der hier erwähnten Arzneien, auch wie Arsen oder Atoxyl. Ich selbst habe Atoxyl in allen möglichen Kombinationen bei vielen Dutzenden von malignen Geschwülsten angewendet. Auf Grund meiner sehr zahlreichen Erfahrungen im Berliner Institut für Krebsforschung kann ich sagen, daß von irgend einer heilenden Wirkung niemals die Rede war. Besserungen des Allgemeinbefindens, Nachlaß der Schmerzen und günstige Beeinflussungen des Appetits, des Körpergewichts habe ich gewiß gesehen. Aber irgend eine auch nur im entferntesten als spezifisch anzusehende Wirkung habe ich in den vielen Jahren, wo ich Arsen oder Atoxyl oder irgend ein anderes Arsenpräparat angewendet habe, niemals beobachten können. Die auch bei anderen Affektionen bekanntlich oft zu beobachtende roborierende Wirkung des Atoxyls ist das Entscheidende. Ich will gewiß die Berechtigung der Arsenpräparate im neueren Arzneischatz bei den malignen Geschwülsten nicht verkennen. Ich möchte sie bei der Trostlosigkeit unserer therapeutischen Aussichten auch gar nicht missen. Aber es soll nicht die Meinung entstehen, als ob hier irgend etwas wäre, was mehr wirkt als andere Mittel. Darüber werde ich noch später sprechen. Es kann nicht genug davor gewarnt werden, in allen malignen Tumoren etwas im Verlauf durchaus gleichartig Bösartiges zu sehen. Wer viele Krebskranke in oft jahrelanger Beobachtung gehabt hat, wie auf der Krebsstation des Berliner Instituts, der weiß, wie erstaunlich verschieden selbst bei sehr schwer aussehenden Carcinomen der Verlauf ist, ohne irgend eine andere als symptomatische Behandlung. Ich könnte Dutzende von Fällen mitteilen, wo ganz unschuldige therapeutische Maßnahmen von geradezu verblüffendem Er-

folge zu sein schienen. Aber eine langjährige Erfahrung hat mich eben gelehrt, wenn irgendwo, so bei den malignen Tumoren nicht das post hoc ergo propter hoc allzu ergiebig zu verwenden. Das sei vorausgeschickt, wenn wir uns nunmehr der Behandlung der malignen Geschwülste durch spezifische Sera zuwenden.

Die Serumtherapie der malignen Geschwülste.

a) Nichtspezifische Serumtherapie.

Die Serumtherapie der malignen Geschwülste ist in zwei Richtungen versucht worden. Zunächst hat man aus der günstigen Beeinflussung maligner Tumoren durch interkurrente Infektionen oder aus dem angeblichen Gegensatz zwischen Carcinom und anderen Krankheiten die Folgerung gezogen, daß es möglich sein könnte, gewissermaßen den Teufel durch Beelzebub zu vertreiben, d. h. die maligne Geschwulst durch die künstliche Impfung mit solchen scheinbar antagonistischen Krankheitserregern zu bekämpfen. So hat Loeffler die Aufmerksamkeit auf eine Mitteilung von Trunka gelenkt, wonach ein Gegensatz zwischen Carcinom und Malaria bestehen soll. Trunka hat nämlich einen Fall von Mammakrebs beobachtet, der unter dem Einfluß einer zufälligen Malariaerkrankung geheilt sein soll. Er meinte auch, daß in den Malariagegenden die malignen Tumoren außerordentlich selten sind, ebenso wie ja von norwegischen Forschern ein Gegensatz zwischen Lepra und Carcinom konstruiert wird.

Den Gegensatz zwischen Malaria und Krebs haben Kruse, Rovigli, Neumann und Zaimis auf Grund gegenteiliger Erfahrungen bestritten. Nocht beschreibt 2 Fälle von malignen Tumoren, bei denen auf die Mitteilungen von Loeffler hin die behandelnden Ärzte von ihm verlangten, er solle die Kranken mit Malaria infizieren. Er tat dies, aber beide Kranke starben kurz nach der Impfung, ohne daß sich irgend ein günstiger Einfluß der Malaria auf die Krebserkrankung gezeigt hätte.

Noch älter sind die serumtherapeutischen Versuche, die anknüpfen an die auffälligen Beobachtungen über eine heilende Wirkung der Erysipelerkrankungen bei malignen Tumoren. Busch war wohl der Erste, von dem solche Mitteilungen ergingen. Er hatte in 3 Fällen eine so eklatante Schädigung des Geschwulstwachstums durch eine zufällige Erysipelinfektion beobachtet, daß er es unternahm, in einem Falle von inoperablem Carcinom künstlich eine Erysipelerkrankung herbeizuführen, auch hier mit günstigem Erfolge. Dasselbe versuchten Desprès und Ricord. Später hat dann Fehleisen diese Arbeiten fortgesetzt. Er impfte Erysipelstreptokokken in vielen Fällen von inoperablen Tumoren und konnte auch so einmal eine Heilung erzielen. Ebenso konnte Bruns bei einer durch die histologische Untersuchung als Melanosarkom diagnostizierten Brustgeschwulst durch Impfung mit Reinkulturen von Erysipelkokken eine vollkommene Heilung erreichen. Dasselbe berichtet auch Biedert.

Czerny hat 2 Fälle von Carcinomrezidiv beschrieben, die nach der Streptokokkeninfektion noch 2 resp. 6 Jahre lebten. Coley sah nach der Injektion von Streptokokkenreinkulturen die vollkommene Nekrotisierung und Heilung eines Sarkoms der Tonsille und des Halses und Keeblatt berichtet über eine auf gleiche Weise erzielte Heilung eines Lymphosarkoms des Halses. Zwar haben viele Autoren nach solchen künstlichen Streptokokkenimpfungen auch ungünstige Erfolge beobachtet. Daß aber in der Tat die Erysipelerkrankung und auch andere Streptokokkeninfektionen auf den Verlauf der Krankheitserscheinungen bei den malignen Tumoren günstig einwirkt, oder doch in vielen Fällen einwirken kann, darüber kann gar kein Zweifel sein. So hat z. B. Fischer über die Heilung einer bösartigen Struma im Verlaufe eines Scharlachs berichtet, und Plenio sah eine Heilung bei einem unvollständigen operierten Melanosarkom der Hüfte unter dem Einflusse einer von der Wunde ausgehenden septischen Erkrankung, Ich habe eine Kranke mit einem Mammacarcinom beobachtet, das unter dem Einflusse mehrfacher Erysipelerkrankungen eine höchst auffällige Besserung, Wachstumsstillstand und zeitweilig sogar Rückbildung zeigte. Die Frau war fast 2 Jahre in meiner Beobachtung, ohne daß sie, abgesehen von der lokalen Erkrankung, Erscheinungen von Marasmus oder von Metastasen usw. dargeboten hätte. Später ist sie dann an einem Erysipel gestorben. Auch Rovsing hat 2 inoperable Sarkome nach Erysipelerkrankung vollkommen verschwinden sehen. Alle solche Erfahrungen rechtfertigen die Versuche mit den künstlichen Erysipelinfektionen. Es war zweifelhaft, was hier eigentlich die Ursache der auffälligen Besserungen war. Man konnte noch am ehesten an einen von den Toxinen der Streptokokken ausgehenden schädigenden Einfluß auf die malignen Tumoren denken. Von dieser Annahme ausgehend versuchten Lassar, Spronck und vor allem Coley künstlich hergestellte Streptokokkentoxine zur Heilung maligner Geschwülste zu verwenden. Lassar hat nur einen Fall behandelt, sah aber keinen Erfolg. Spronck berichtet über 25 maligne Tumoren des Menschen, welche er mit seinem Streptokokkentoxin behandelte. Er berichtet über manche Nichterfolge, sah aber auch in manchen Fällen Rückgang der Geschwulst bis zur vollkommenen Heilung. Am meisten benutzt wurde das von Coley hergestellte Gemisch von Streptokokken- und Prodigiosustoxin, das Coleysche Serum. Coley selbst hat in seiner ersten Mitteilung über die Erfolge seiner Behandlung bei 38 Sarkomen, 18 Carcinomen und 3 Tumoren zweifelhafter Natur berichtet. Er sah bei epithelialen Tumoren niemals Erfolge; dagegen konnte er 8 Sarkome mit seinem Serum vollkommen heilen.

Coley behandelt demgemäß jetzt hauptsächlich inoperable Sarkome und zwar injiziert er das von Parke, Davis & Co. hergestellte sehr dauerhafte Präparat zuerst in Dosis von $^1/_4$ mg in der Umgegend des Tumors. Auch die nächsten Injektionen wurden erst in die Umgebung des Tumors gemacht, später in den Tumor selbst. Er steigt dann auf $^1/_2$ mg, bis eine Reaktion (Temperatursteigung, oft mit Rötung des

Tumors) eintritt. Die Injektionen werden täglich gemacht. Die Besserung tritt, wenn überhaupt, schon in den ersten 4 Wochen ein. Die Dosis darf nur bis 2 mg gesteigert werden, dann soll sie wieder kleiner werden. Répin verwendete reine Streptokokkentoxine und fand bei einem Sarkom eine erhebliche Verkleinerung des Tumors, 3 andere Sarkome blieben unbeeinflußt. Friedrich fand zwar bei seinen Arbeiten mit den Coleyschen Toxingemischen keine Heilungen, doch immerhin in manchen Fällen subjektive vorübergehende Besserungen. Ein abschließendes Urteil wollte er nicht geben. Daran anschließend teilte Lauenstein Erfolge bei Uteruscarcinom mit. Kocher sah bei einem Beckensarkom zuerst Verkleinerung, dann aber bald erneutes Wachstum. Koch konnte bei Carcinomen gar keine, bei Sarkomen nur vorübergehende Besserungen erzielen, während de Witt bei Sarkom und auch bei Uteruscarcinom Heilung beschrieb. Heilungen resp. Besserungen haben auch Tilly, Moore, Kreider, Rumbold, Johnson zu verzeichnen, während Roberts, Holst, Le Dentu u. a. zum Teil schon oben erwähnte Beobachter über keine Besserungen, wohl aber über schwere Allgemeinzustände, Fieber, Schüttelfrost, Schweiße etc. berichten. Auf Grund umfangreicher Prüfungen kommt Petersen zu dem Ergebnis, daß das Coleysche Gemisch wie überhaupt die Streptokokkentoxine anwendbar ist bei inoperablen Sarkomen, wo man zuweilen Erfolge zu verzeichnen hat. Bei den Mischtoxinflüssigkeiten ist wohl der hauptsächlichste Faktor der Wirksamkeit das Prodigiosustoxin. Den Erfolgen stehen andererseits schwere Allgemeinerscheinungen, in manchen Fällen auch Steigerung des Geschwulstwachstums gegenüber.

Coley selbst ist im Verlaufe seiner Arbeiten zu immer günstigeren Resultaten gekommen. Er berichtet über 50 Sarkome eigener Beobachtung, die von 3 bis 16 Jahren die Kur überlebten und teilt von anderen Autoren ca. 100 geheilte Fälle mit. Babcock und Pfahler berichteten auch über Dauererfolge mit dem Coleyschen Gemisch bei Sarkomen, doch beschrieben sie schwere Allgemeinzustände, die zu großer Vorsicht mahnen. Morris hat zwar Besserungen, jedoch niemals Heilungen gesehen, während Beebe und Trace bei der Anwendung von Toxinen des Streptokokkus oder Prodigiosus bei Hundelymphosarkomen fast stets promptes Verschwinden der Tumoren sahen. Durante sah niemals irgend einen Erfolg, ebensowenig Bobbio, Rovsing und Woodmann. Kocher und Tavel haben nur vorübergehende Besserungen, niemals aber eine vollkommene Heilung gesehen, dagegen beobachteten auch sie die vielfach beschriebenen schweren Allgemeinzustände. Coley selbst berichtet in der letzten Sitzung der Amerikanischen Krebsforschungsgesellschaft wieder über eine Reihe definitiver Heilungen bei Sarkomen, und besonders in Amerika wird das Serum noch vielfach und, wie behauptet wird, auch mit gutem Erfolge angewendet. Auch Eschweiler kommt jedenfalls zu dem Resultat, daß durch die Coleysche Behandlung in ganz vereinzelten Fällen Sarkome zur Heilung gebracht werden können. Ebenso glaubt Funk, daß die malignen Zellen mancher Tumoren gegen Toxine weniger widerstandsfähig sind als normale Zellen.

Im Gegensatz zu der Verwendung von Erysipeltoxinen schlugen Emmerich und Scholl eine Behandlung mit antitoxischem Serum vor. das sie von Schafen, die mit Erysipelkokken infiziert würden, gewannen. Sie spritzten zuerst 4 ccm, dann steigernd bis auf 20—25 ccm ein und zwar lokal und täglich. Sie beschrieben mehrere Fälle von malignen Geschwülsten, die sie so geheilt haben wollen. Angerer sah bei einem Falle das Auftreten eines Erysipels, im übrigen vermißte er jeden Erfolg, ebenso wie sich Bruns und namentlich auch Petersen von irgend einer günstigen Wirkung des Krebsserums von Emmerich und Scholl niemals überzeugen konnten. Auch hier werden im übrigen schwere Störungen des Allgemeinbefindens beschrieben, so von Freymuth, Pichler, Jaksch, Nieden, Rosenberger u. a. Petersen behauptet, daß es ungefähr die Wirkung eines verdünnten Streptokokkenfiltrats entfalte. Jedenfalls hat das Serum von Emmerich und Scholl eine nur kurze Rolle in der Geschichte der Krebstherapie gespielt. Magnant will Heilungen durch Injektion des serösen Inhalts von Vesicatorblasen erzielt haben, den er auf 65—75° erhitzte. Endlich sei noch erwähnt, daß Bier durch Einspritzung eines reinen artfremden Serums (Schweineserums) günstige Beeinflussung von malignen Tumoren (Verkleinerung, Hebung des Allgemeinbefindens) usw. erzielen konnte. Mayet bedient sich derselben Methode mit wenig Erfolg. abgesehen von der Schmerzlinderung. Sticker schlägt die Kombination von artfremdem Serum mit Atoxyl zur Behandlung der malignen Geschwülste vor. Auch Augagneur, Courmont und Arloing hatten bereits früher die Anwendung von normalem Eselserum empfohlen.

b) Spezifische Krebssera.

Während alle diese Sera nur aus dem Gedanken heraus geschaffen wurden, daß es spezifische Mittel gegen Krebs nicht gibt, existieren in der Literatur mehrfach Angaben, daß es gelungen ist, mehr oder minder wirksame spezifische Heilsera gegen bösartige Geschwülste herzustellen. Hier können wir wieder zwei Gruppen nennen.

Die erste Gruppe legt diesen Angaben die Mitteilung zugrunde, daß es gelungen sei, einen spezifischen Erreger der malignen Tumoren aufzufinden, gegen den ein nach den Erfahrungen der Serologie spezifisches antiparasitäres oder antitoxisches Serum hergestellt worden sei.

Doyen fand in den meisten untersuchten Tumoren des Menschen einen Parasiten, den er als Micrococcus neoformans bezeichnet. Gegen diesen Mikrokokkus stellte er ein Serum her, dem er eine spezifisch heilende Wirkung auf maligne Tumoren nachsagte. In mehrfachen ausgedehnten Mitteilungen trat er für die Wirksamkeit dieses Serums ein. ebenso für die Spezifizität des von ihm gefundenen Erregers, mit dem er auch bei Tieren bösartige Geschwülste hervorgebracht haben will. Das Serum stellt eine Vaccine des Mikrokokkus dar, das besonders die Phagocytose der Geschwulstzellen bewirken soll. Doyen will auf diese Weise von ca. 240 behandelten Tumoren 46 Heilungen gesehen

haben. Die chirurgische Gesellschaft von Paris hat zur Nachprüfung dieser Angabe ein Komitee eingesetzt, dem Berger, Kirmisson, Nélaton und Delbet angehörten. Den Bericht erstattete Delbet, der alle Angaben Doyens über Heilungen zurückwies und in keinem Falle irgend eine Einwirkung des Doyenschen Mittels feststellen konnte. Auch Vidal und Bender vermißten jeden Effekt. Payne und Morgan, die im Auftrage der Londoner chirurgischen Gesellschaft mit dem Doyenschen Mittel Versuche anstellten, stellten ebenfalls seine Wirkungslosigkeit fest, Thomson und Chasanow berichten ebenfalls über ungünstige Resultate, während eigentlich nur Pattison einen Fall mit Doyens Serum günstig beeinflußt haben will.

Jacobs und Geets stellten ebenfalls ein Vaccin aus dem Mikrokokkus Doyens her und behandelten damit nach der Wrightschen Methode unter Kontrolle des opsonischen Index eine Reihe von malignen Tumoren. Steigt der opsonische Index, so zeigt dies eine günstige Beeinflussung des Tumors an. Die Geschwulst wird kleiner, die Schmerzen verringern sich, die Kachexie schwindet. Ein Fallen des opsonischen Index beweist die Hoffnungslosigkeit des Falles und die Unwirksamkeit der Vaccine. Von 46 Kranken wollen sie 7 Heilungen, 12 dauernde und 7 vorübergehende Heilunegn beobachtet haben. Auch zur Prüfung dieses Mittels wurde in Brüssel eine Kommission eingesetzt, die allerdings zu einem vollkommen negativen Egebnis kam.

Wright beschreibt dagegen ein Carcinom der Zunge, das histologisch untersucht war und sich als inoperabel erwies, das er mit Vaccinebehandlung des Micrococcus neoformans Doyen vollkommen heilen konnte. Die Behandlung dieses Falles hatte gemeinsam mit ihm Spicer beobachtet, der Wrights Angaben bestätigt. In 4 anderen Fällen konnte Wrigth 2 mal deutliche Besserungen erzielen. Doch haben Woodmann und Durante mit dem Vaccin niemals irgend einen Erfolg verzeichnen können.

Ein zweites spezifisches Serum wurde von Wlaeff beschrieben, das namentlich in Rußland eine Zeitlang sehr viel angewendet wurde. Er stellte ein Immunserum gegen Blastomyceten dar, die er mit Plimmer, Curtis, San Felice als die spezifischen Erreger der malignen Tumoren ansah. Die Blastomyceten gewann er in Reinkulturen aus verschiedenen menschlichen Tumoren. Mit seinem Serum will Wlaeff wenigstens vorübergehende Besserungen mit Verkleinerung der Tumoren und Hebung des Allgemeinbefindens erreicht haben. Lucas-Championnière und Berger haben ebenfalls vorübergehende Besserungen erzielt. Heilungen beschreibt auch Wlaeff nicht.

Ebenfalls gegen Blastomyceten wirksam soll das von San Felice vor einigen Jahren hergestellte spezifische Krebsserum sein. Auch er hat Blastomyceten als Erreger der malignen Tumoren angesprochen und aus den verschiedensten Geschwülsten vom Menschen und namentlich vom Hunde solche Pilze gezüchtet, die er Saccharomyces neoformans nennt. Mit dem gegen die Toxine dieses Pilzes hergestellten antitoxischen Serum will San Felice sowohl maligne Tiergeschwülste wie

auch Neoplasmen des Menschen zur Rückbildung gebracht haben. Die Erfolge sind von italienischen Autoren nicht bestätigt worden (siehe Fichera). Was die Heilung von Hundetumoren betrifft, so handelt es sich um die therapeutisch außerordentlich leicht zu beeinflussenden Hundesarkome von Sticker. Mammacarcinome des Hundes, die San Felice zu regressiven Metamorphosen gebracht haben will, zeigen solche Veränderungen sehr häufig auch spontan, wie ich wiederholt zu sehen Gelegenheit hatte. Auch dieses Serum hat die Erwartungen seines Entdeckers nicht im entferntesten erfüllen können.

Bosc wandte ein gegen Coccidien hergestelltes Immunserum bei malignen Tumoren an, ebenfalls ohne besonderen Erfolg.

Einen andern spezifischen Krebserreger hat Otto Schmidt in Köln zur Herstellung eines spezifischen Serums gegen maligne Tumoren verwendet. Otto Schmidt hat in sehr vielen malignen Geschwülsten, Carcinomen sowohl als Sarkomen, einen Pilz gezüchtet, der einen doppelten Entwicklungsgang durchmachen soll. Den einen im Mucor eines Schimmelpilzes, den man aus allen malignen Geschwülsten in Reinkultur züchten kann, den andern im tierischen Organismus. Mit Injektionen dieses spezifischen Mucor racemosus will er bei Geschwulstkranken eine spezifische Reaktion, Fieber usw. beobachtet haben, die er analog der Tuberkulinwirkung setzt. Diese Reaktion benutzt Schmidt zur Inaugurierung einer Vaccinationstherapie mit Cancroidin oder Antimeristem, einem aus den Parasitenkulturen gewonnenen Präparat. Wie O. Schmidt ausführt, bezweckt er damit eine aktive Immunisierung der Kranken gegen das Antimeristem, von dem er glaubt den Nachweis geliefert zu haben, daß es einen als Antigen wirkenden spezifischen Körper enthält, der mit einem im Gewebe der malignen Tumoren befindlichen Protein identisch ist. In der ersten Zeit der Anwendung machen subjektive Zeichen den Erfolg wahrscheinlich: Besserung des Allgemeinbefindens, Nachlassen lokaler Schmerzen, Hebung des Appetits. Später kommt es dann zu objektiven Erfolgen: Zunahme des Körpergewichts, Rückgang der Tumoren. Herdreaktionen, die sich neben dem Anstieg der Morgentemperatur durch das Wiederaufflammen der Entzündung an älteren Injektionsstellen des Antimeristems ankündigen, lassen eine Unterbrechung der Kur angezeigt sein.

Ziel der Therapie ist also eine Immunität gegen den Erreger, keine durch Toxine bewirkte Zerstörung der Zellmassen, die sich nach Abtötung des als ständiger Reiz der Proliferation dienenden Erregers, eben des Mucor, von selbst abkapseln und nekrotisieren müssen. Nach Verschwinden der Geschwulst muß, um Rezidive zu verhüten, die Kur noch ein Jahr lang in mehrwöchentlichen Intervallen mit kleinen Dosen Antimeristem fortgesetzt werden. Seine Erfolge bei Ratten- und Mäusetumoren sind, wie er sagt, ausgezeichnet. Auch bei Menschen hat er vielfach vollkommen rezidivlose Heilungen erzielt. Von 25 Tumoren, die histologisch und klinisch sicher sind, hat er 3 vollkommen geheilt.

Claes berichtet über einen Fall von rezidivierendem Oberkiefersarkom bei einer 62 jährigen Frau, die nach 45 Injektionen innerhalb 3 Monaten

vollkommen geheilt wurde. Die Geschwülste sind vollkommen verschwunden. Aronsohn hat ein Carcinom des Larynx, Jenssen ein Carcinom der Zunge mit Antimeristem vollkommen geheilt. Doch kann hier auch Lues in Frage kommen. Der Fall ist jedenfalls nicht geklärt. Ein von Neander beschriebenes durch Antimeristem geheiltes Carcinom des Ösophagus ist später wiedergekehrt und hat zum Exitus geführt. Schmidt hat aber auch ein Sarcoma fusiforme des linken Iliacalgelenks beschrieben, das vollkommen zerfiel und durch Septikämie den Tod herbeiführte, ebenso ein Carcinom des Kolon, wobei es im Verlaufe der Kur zu unstillbarem Erbrechen kam.

Shaw Mackenzie hat die Wirkung des Antimeristems bei ihm selbst studiert und konnte nur Ungünstiges berichten. Niemals hat er auch nur irgend einen Erfolg gesehen. In gleichem Sinne spricht sich auch Dreesmann aus. Glenton Myler hat niemals irgend einen Einfluß des Mittels beobachtet, ebensowenig Baisch, Winkler, Sick, Kolb und zahlreiche andere Autoren, die vom Antimeristem nur ausgesprochene Mißerfolge gesehen haben. Aly hat dagegen im Hamburger ärztlichen Verein über 2 Fälle von Zungenkrebs berichtet, bei denen er günstige Erfolge konstatierte, ohne daß jedoch Heilung eintrat. de Beule hat eine Reihe von Berichten belgischer Ärzte über die günstige Wirkung des Antimeristems zusammengestellt. Ein vorgeschrittenes Rectumcarcinom und ein Rezidiv eines Mammakrebses sollen vollkommen geheilt, eine große Zahl anderer Tumoren günstig beeinflußt worden sein, so daß das Wachstum des Tumors zum Stillstand gebracht worden und eine Heilung zu erwarten sei. In jüngster Zeit hat dagegen Beresnogowsky 2 Fälle mitgeteilt, die ohne den geringsten günstigen Effekt mit Antimeristem behandelt worden waren. Bei der Autopsie fand sich auch mikroskopisch nicht die Spur einer Einwirkung auf das Tumorgewebe.

Czerny hat das Antimeristem vielfach angewendet, irgend ein Erfolg ist ausgeblieben. Bei dem Vorhandensein von Metastasen warnt er direkt vor der Anwendung des Mittels, da es dann nur schädlich wirkt.

Es fällt schwer, ein abschließendes Urteil über den Wert aller dieser spezifischen Heilsera zu fällen. Ich habe selbst Antimeristem vielfach angewendet, ohne jemals irgend einen günstigen Effekt gesehen zu haben. Die theoretischen Grundlagen sind höchst mangelhafte und problematische. Wie soll man ein spezifisches Serum werten, das gegen einen Erreger wirkt, den außer seinem Entdecker sonst noch nie ein Mensch beobachtet hat? Und wenn dann mit einem solchen Serum Heilerfolge beschrieben sind, kann man die Wirkung dem spezifischen Serum zuschreiben, wenn man von allen in der Literatur beschriebenen jemals irgendwie empfohlenen Mitteln doch dasselbe berichtet?

Eine Übersicht über das, was auf diesem Gebiete geleistet worden ist, habe ich ja bereits gegeben. Ich komme noch im Zusammenhange auf alle diese Heilungen zu sprechen.

Im Gegensatz zu diesen gegen supponierte spezifische Erreger hergestellten Immunseris bei bösartigen Tumoren stehen alle jene Sera, die mit den Zellen selbst oder ihren Extrakten usw. hergestellt werden.

Richet und Héricourt haben zuerst ein anticelluläres Tumorserum zu Heilzwecken verwendet. Sie zerrieben Neoplasmen und spritzten damit Tiere (Esel, Hunde und Pferde). Das Serum dieser Tiere injizierten sie Kranken in Dosen von 3 ccm und beobachteten danach entschiedene Besserungen, Rückgang der Tumoren, Schwinden der Ulcerationen und teilweise Vernarbung. Doch waren ihre Resultate im ganzen nicht sehr ermutigend, und üble Nebenerscheinungen wurden sowohl von ihnen selbst wie von einer Reihe anderer, mit derselben Methode arbeitender Autoren (Boureau, Brunner, Bosc, Ceci, Biondi, Pascale, v. Leyden usw.) beobachtet.

In gleicher Richtung bewegten sich die Versuche von Poucet und Dor, Borrel und Vidal. Sie verwendeten ebenfalls Tumoren oder deren Extrakte zur Herstellung von Immunseris, aber ohne rechten Erfolg. Loeffler injizierte erhitztes Krebsmaterial bei einem Esel und verwendete das Serum zur Behandlung eines Mammacarcinoms, jedoch ohne nennenswerten Erfolg. Alle diese Versuche erhielten jedoch einen neuen Impuls durch die Beobachtung von Immunitätserscheinungen bei den bösartigen Geschwülsten der Tiere, besonders aber auch, nachdem v. Dungern auf die Möglichkeit der Herstellung eines spezifischen anticellulären Serums hingewiesen hatte. Schon Jensen hatte in seinen ersten Mitteilungen über Heilversuche mit dem Serum von Kaninchen, denen er Mäusetumorzellen injiziert hatte, bei tumorkranken Mäusen berichtet und auffallende Heilungen erzielt. Als dann auch die Möglichkeit der aktiven Immunisierung gegen maligne Geschwülste durch Vorimpfung mit schwach virulentem Material bei Tieren von Ehrlich und Apolant erwiesen worden war und als Mitteilungen von anderen Autoren (Clowes Gaylord und Baeslack) über das Vorkommen von Antikörpern im Blute krebsimmuner Tiere ergingen, lag es nahe, auch mit Menschentumoren ähnliche Versuche anzustellen. v. Leyden und Blumenthal nahmen, gestützt auf günstige Ergebnisse an Hunden mit malignen Tumoren, auch beim Menschen Heilversuche mit spezifischen anticellulären Seris wie mit abgeschwächtem avirulenten Tumormaterial vor. Zur aktiven Immunisierung verwendeten sie Extrakte oder Emulsionen von Tumoren, jedoch ohne erheblichen Effekt. In ausgedehnterem Maße aber verwendete v. Leyden die passive Immunisierungsmethode, indem er das Serum von Tieren, die monatelang mit Injektionen von Krebszellen vorbehandelt wurden, zu therapeutischen Zwecken injizierte.

Ein eklatanter Erfolg blieb aus, wie auch v. Leyden unumwunden zugesteht. Immerhin gelang es v. Leyden doch, Besserungen des Allgemeinbefindens, ja selbst das Verschwinden von Krebsmetastasen nach Injektionen dieses carcinolytischen Serums zu erzielen in Fällen, wo der an und für sich freilich nicht beeinflußte Primärtumor zum Tode geführt hatte. Auch fiel ihm das Fehlen von Metastasen in manchen seiner so behandelten Fälle auf.

Lomer hat sich derselben Methode bedient. Er hat ein Rezidiv eines Mammacarcinoms mit einem anticellulären Immunserum behandelt und sah danach ein vorübergehendes Verschwinden einer Metastase.

Vidal hat ebenfalls ein solches durch Injektionen von Krebsgeschwülsten hergestelltes Serum zur Therapie von Tumoren verwendet. Er nahm zu den Injektionen frische Tumorzellenemulsionen, die er mit einem entsprechenden Antiserum neutralisierte. Während der Injektion spritzte er die Tiere zugleich mit Substanzen, die eine Hyperleukocytose erzeugen. Gegen dieses Serum bildet nach Vidal der Organismus des damit injizierten Kranken ein Antiserum. Mit diesem die Wirksamkeit des ersten Serums verhindernden Antiserum behandelte Vidal alsdann Hunde, um ein Anti-Antiimmunserum zu erhalten, das er Serum N nannte. Mit fortgesetzten Einspritzungen des Immunserums und des Serums N will Vidal bei Menschen in einzelnen Fällen vollkommene Heilungen erreicht haben.

Hodenpyl behandelte Krebs mit der Ascitesflüssigkeit einer Frau mit Metastasen eines Mammacarcinoms, von denen einige sich spontan zurückgebildet hatten. Auf diese Weise hat er degenerative Veränderungen mit Nekrosen des Tumors erzielt.

Ich selbst habe den Ascites einer nach Amputation der krebsigen Mamma an Metastasen des Peritoneums erkrankten Frau zu Injektionen bei derselben Frau verwendet und einen geradezu verblüffenden Erfolg dieser Autoserotherapie gesehen. Die wegen des bedrohlichen Ascites wiederholt punktierte Frau, die in extremis war, verlor den Ascites vollkommen. Die im Leibe fühlbaren massenhaften Tumoren zeigten keine Wachstumstendenz, das Allgemeinbefinden, Appetit, Körpergwicht ließen nichts zu wünschen übrig, die Frau machte den Eindruck einer Gesunden. $2^1/_2$ Jahre lang hatte ich die Frau in meiner Beobachtung. Dann verließ sie das Krankenhaus, weil sie sich vollkommen gesund fühlte.

Analog den aktiven Immunisierungsversuchen von v. Leyden und Blumenthal hat auch Mueller vorgeschlagen, Tumorkranke mit Injektionen von Glycerinextrakten ihrer eigenen Tumoren zu behandeln.

Mit diesem Extrakt behandelte er 7 Fälle von malignen Tumoren, doch sind die Erfolge wenig ermutigend.

Coca und Gilmann glaubten die Rezidivbildung und das Auftreten von Metastasen nach der Operation in der Weise verhüten zu können, daß sie den ganz oder teilweise exstirpierten Tumor zu einem Extrakt verarbeiteten und dem Patienten selbst in Dosen von 10—25 g injizierten. Sie beschrieben Fälle, bei denen sie eine Totalexstirpation des Tumors vornahmen, mit dem Extrakt des Tumors die Kranken behandelten und damit die Rezidivbildung verhinderten. Auch in Fällen, wo sich bei der Operation die Unmöglichkeit der totalen Entfernung aller Tumormassen erwies, konnten sie die zurückgebliebenen Tumoren auf diese Weise vollkommen zur Heilung bringen. Bertrand behandelte ein Rezidiv von Mammakrebs ebenfalls mit Injektionen von Carcinomzellextrakten, zugleich allerdings mit glykolytischem Ferment und erzielte damit die vollkommene Heilung. Delbet schlägt vor, dem Tumorkranken unmittelbar nach der Exstirpation des Tumors diesen Tumor fein zerrieben in etwas Serum suspendiert zu injizieren, um so eine aktive Immunisierung gegen die noch etwa im Körper vor-

handenen Geschwulstkeime herbeizuführen. Er hat so 13 Fälle behandelt, bei denen irgend eine Störung nach der Injektion nicht auftrat. Ob irgend ein Erfolg eintritt, dazu war die Zeit der Beobachtung bisher noch zu kurz.

Rovsing verfährt so, daß der exstirpierte Tumor zerkleinert, in 100 ccm physiol. Kochsalzlösung mit 0,5 Phenol versetzt, 15 Minuten geschüttelt und alsdann auf 2—3 Tage auf Eis gestellt wird. Dann wird die Masse filtriert, die Flüssigkeit eine Stunde bei 56° erhitzt und alsdann zu Injektionen verwendet.

Weder Delbet noch Rovsing sind bisher zu einem abschließenden Urteil gelangt; Rovsing hat jedoch den Eindruck, daß die Methode bei den Sarkomen von guter Wirkung zu sein scheint.

Fichera weist mit Recht darauf hin, daß Bertrand und Rovsing nicht von einer aktiven Immunisierung, sondern von einer Behandlung mit Autolysaten sprechen müßten, wie ja er selbst bei Menschen, und Jensen-Blumenthal bei Tieren, auf diese Weise Tumoren behandeln. Alle diese Versuche sind im übrigen erst im Anfangsstadium und lassen eine endgültige Würdigung noch nicht zu. Die Erfahrungen an den Tiertumoren lassen diesen Weg nicht aussichtslos erscheinen, inwieweit aber auch beim Menschen dieser Weg gangbar ist, läßt sich nicht sagen. Hier kann erst mehrjährige Erfahrung ein Urteil sprechen.

Ganz kurz will ich an dieser Stelle noch die Heilversuche von Adamkiewicz erwähnen, über die die Forschung mittlerweile zur Tagesordnung übergegangen ist.

C. Physikalische Heilmethoden.

a) Röntgentherapie.

Neben der medikamentösen und Fermenttherapie sowie der spezifischen Serumtherapie nimmt die Behandlung der bösartigen Geschwülste mit physikalischen Heilmethoden einen besonders großen Raum ein. Hier ist es zunächst die Röntgenbehandlung, die schon seit langer Zeit bei den bösartigen Tumoren angewendet wird und mit der Vervollkommnung der Technik, Verbesserung der Apparate, Dosierungssmöglichkeit der Strahlen usw. auch immer bessere Erfolge erzielt hat.

Despeigne ist es zuerst gewesen, der schon bald nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen. im Jahre 1896 die X-Strahlen zur Behandlung von Carcinomen anwandte, und Gocht behandelte zum ersten Male ein Mammacarcinom mit dieser Methode. Seitdem ist diese Therapie bei allen Formen der bösartigen Tumoren angewendet worden, wenn auch ihre Domäne, wie schon frühzeitig erkannt wurde, die Behandlung der Hauttumoren, namentlich des Ulcus rodens, blieb. Freilich ist die Literatur so angewachsen, daß es unmöglich ist, alle Arbeiten hier zu zitieren. Jedenfalls wird im wesentlichen der Überblick über die Resultate der Röntgenbehandlung in den nachfolgenden Seiten deutlich werden.

Sjögren und Sederholm und Stenbeck haben die erste Heilung eines Ulcus rodens durch Röntgenbestrahlung beobachtet. Nach ihnen

sind Heidingsfeld, Finsen, Williams, Morton, Pfahler, Allen, Duncan, Hopkins, Segueira, Scholtz, Varney, Shields, Skinner, Wance, Trowbridge u. a. gefolgt. Schon bald folgten Mitteilungen über ein größeres Beobachtungsmaterial.

Finsen beobachtete unter seinen ersten 17 Epitheliomfällen 8 völlige Heilungen. Pusey konnte unter 69 Fällen von Hautcarcinom bei 58—84 Proz. vollkommene Heilung sehen. Unter diesen sind die meisten Ulcus rodens, doch auch einige tiefer wuchernde Carcinome der Haut. Bei anderen ausgebreiteten Fällen vermißte er Erfolge. Williams hat ebenfalls eine sehr umfangreiche Zahl von Beobachtungen mitgeteilt, aus denen die günstige Wirkung der Röntgenstrahlen auf alle Neubildungen, die keine große Tiefenwucherung zeigen, hervorgeht. Schon nach 2—3 Wochen tritt die Neuerung auf. Bei großen Tumoren rät er zur Operation mit nachfolgender Bestrahlung.

Grubbe hat 103 meist inoperable Carcinome der verschiedensten Organe mit Bestrahlung behandelt. In 50 Proz. erzielte er dabei Besserungen. 25 mal blieb jeder Erfolg aus. Sequeira hat unter 180 Fällen von Ulcus rodens 132 geheilt, auch neuerlich aufgetretene Rezidive durch erneute Behandlung beseitigt.

Skinner konnte unter 33 tiefsitzenden Carcinomen 3 völlige Heilungen, 13 mal fortschreitende Rückbildung beobachten. 14 mal war kein Erfolg zu erzielen. Wild konnte die günstige Wirkung auf das Ulcus rodens bestätigen, seine anderen Fälle verliefen wenig befriedigend. Bashford teilt auf Grund einer umfangreichen Statistik unter 216 Epitheliomen 141 mal völlige Heilung mit. Doch rezidivierten davon 20—40 Proz. Unter 43 Carcinomen und 4 Sarkomen sah Allen 25 mal Heilung, 12 mal Besserung, 5 mal Verschlimmerung und 5 mal Exitus. Hahn hat auf Grund einer Sammelforschung über 113 behandelte Fälle von Carcinom berichten können.

Holzknecht hat zum ersten Male eine genaue Indikationsstellung vorgenommen. Der Röntgentherapie überweist er alle inoperablen Fälle von Carcinom, die überhaupt jede Operation ausschließen. Oberflächliche Tumoren sind ebenfalls zu bestrahlen, tiefer greifende zu operieren. Wo oberflächliche Tumoren in die Tiefe greifen, sollen die oberflächlichen Stellen bestrahlt, die tieferen Partien exstirpiert werden.

Lassar hat mehrere hundert Carcinome mitgeteilt, die er mit Röntgenstrahlen behandelte. Seine Erfolge waren nicht erheblich. Prió und Comas haben über 65 Fälle berichtet mit 19 Heilungen und 12 Besserungen (Verschwinden der Schmerzen, Stillstand und Rückbildung der Geschwulst). Bélot weist auf die Möglichkeit der Rezidivbildung hin. Bei inoperablen Tumoren sah er nur ausnahmsweise Heilungen. Doch ist die Wirkung auf das Allgemeinbefinden, das Nachlassen der Schmerzen und die Verlängerung der Dauer der Erkrankung auch bei inoperablen Tumoren sehr bemerkenswert. Rankin hat unter 30 Fällen 16 Heilungen und 12 Besserungen erzielen können, 2 mal blieb die Behandlung erfolglos. Weik sah unter 26 Kranken nur 9 mal Heilung. Rosenberger hat unter 20 inoperablen Carcinomen 8 mit gutem Er-

folge behandelt, 9 blieben unbeeinflußt und 3 zeigten nur geringe Beeinflussung.

Archer und Silva haben 6 Gesichtscarcinome durch Röntgenstrahlen vollkommen geheilt. v. Mikulicz und Fittig glauben zum ersten Male auch ein Mammacarcinom bei einem Manne durch Röntgenbestrahlung vollkommen geheilt zu haben. Sie schlagen vor, langsam wachsende Carcinome oder inoperable Krebse immer mit Röntgenstrahlen zu behandeln. v. Mikulicz rät indessen, auch hier soviel wie möglich erst mit dem Messer zu entfernen, damit die Bestrahlung wirksamer wird. v. Mikulicz berichtet auch über 3 durch X-Strahlen geheilte Cancroide des Gesichts. Bergonié hat auf dieselbe Weise ein Cancroid des Augenlides geheilt. Hahn hat Cancroide und 1 Sarkom günstig beeinflussen können, Knoten von Mammacarcinom-Rezidiven sah er nur in einem Falle zurückgehen. Leredde meint, daß die Epitheliome der Haut schon in 3 oder 4 Sitzungen heilbar sind, dagegen müssen solche mit Lymphdrüsenmetastasen operativ angegriffen werden. Besonders die Augenlidepitheliome wären Gegenstand der Röntgenbehandlung. Reymond und Chanoz haben in 30 Sitzungen ein Carcinom der Vulva wesentlich gebessert. Paos de Vasconcellos hat im ganzen 13 Cancroide vollkommen geheilt. Perthes hat auch bei 6 inoperablen Mammacarcinomen eine günstige Beeinflussung, bei 3 Cancroiden vollkommene Heilung erzielt. Desfosses und Haret wollen bei Magenkrebs sowie bei Mammacarcinomen zuweilen, wenigstens vorübergehend, günstige Erfolge gesehen haben.

O. Fittig sah nur bei den schon in die Tiefe gedrungenen Hautcarcinomen Mißerfolge. Die kleinzelligen nicht verhornenden Tumoren schrumpfen schneller als die großzelligen verhornenden. Selbst subcutane regionäre Metastasen können zum Verschwinden gebracht werden. Bei inoperablen Mammacarcinomen sah er zuweilen weitgehenden Zerfall, manchmal auch Verschwinden des Tumors, doch blieb ein vollständiger Erfolg aus. Er hält die Bestrahlung therapeutisch von Wert nur bei Hautcarcinom, wo die Heilung dauernd und die Narbenbildung geringer ist als bei blutiger Operation. Vose und Howe halten ebenfalls den Wert der Röntgenbestrahlung nur für oberflächliche Fälle beschränkt. Fischer und Schow heilten ein Angiosarkom des Unterkiefers, Rovsing 2 Fälle von Rundzellensarkom des Halses resp. des Beckens und ein Riesenzellensarkom des Unterkiefers. Taylor heilte ein Ulcus rodens der linken Wange mit weitgehender Zerstörung der Nase. Leonard will auch ein Uteruscarcinomrezidiv geheilt haben, ebenso ein Sarkom der Tonsille. Tage Sjögren hatte schon mit Stenbeck gleichzeitig über eine der ersten Heilungen von Cancroid des Gesichts berichtet. Er teilt ferner 14 Heilungen unter 21 Fällen von Hautcarcinomen mit, will jedoch nur bei oberflächlichen, nicht bei in die Tiefe wachsenden Tumoren gute Erfolge erzielt haben. Sjögren berichtet auch über Heilungen bei 2 Spindelzellensarkomen. Bei einem Sarkomrezidiv trat zuerst Heilung, nachher aber ein neues Wuchern des Tumors ein. Unter 5 anderen Sarkomfällen zeigten 4 Rückgang. Er empfiehlt die Röntgenbestrahlung un-

mittelbar nach der Operation zur Verhütung von Rezidiven. Bagge hat auch ein Rezidiv nach Mammacarcinom geheilt; ein Thränensack-carcinom heilten Guibert und Gueriteau, Hornemann ein Endotheliom der Dura mater. Perthes sah bei Sarkomen keine Wirkung. Cutane und subcutane Carcinommetastasen sind zuweilen zum Zerfall zu bringen, auch ist die schmerzstillende Wirkung dieser Behandlung zu erwähnen. Die Tiefenwirkung ist jedoch nur eine minimale. Albers-Schönberg erzielte bei Hautsarkomen vollkommene Heilung, Y. F. Fischer hat von 20 Cancroiden des Gesichts 10 geheilt, 4 erheblich, 4 vorübergehend gebessert. Coley hat von 68 Sarkomen nur bei 5 vorübergehendes Verschwinden, nach einigen Monaten aber Rezidive sich bilden sehen. Bei Mammakrebs und Carcinom der Abdominalorgane war die Wirkung vollkommen negativ. Von 44 Hautkrebsen konnte er nur 4 vollkommen heilen.

Mammacarcinome sind besonders von Clarc, Morton, Ayers, Soiland, Williams, Hopkins, Allen, Johnson und Mévill, Varney, Newcomet und Turner mit Röntgenstrahlen behandelt worden. Morton berichtet über gute Erfolge in 11 Fällen von primären und rezidivierenden Mammacarcinomen, Williams sah ebenfalls 11 mal günstige Ergebnisse und Beweglichwerden der vorher mit der Unterlage verwachsenen Tumoren. Doumer und Lemoine, Coley und Ceuter erzielten zum Teil Heilungen, zum Teil sehr erhebliche Besserungen, Daniel unter 6 Fällen 4 mal Heilung. Kassabian sah ebenfalls Verschwinden inoperabler Tumoren, Hahn 4 mal das Zurückgehen bestrahlter Knoten bei Rezidiven. Perthes beschreibt in 7 Fällen inoperablen Mammacarcinoms Verkleinerung oder Verschwinden der Tumoren, Barney 5 Heilungen und 8 Besserungen. Wild fand unter 13 inoperablen resp. Mammacarcinomen 7 mal Besserung, besonders Nachlaß der Schmerzen, dagegen keine Heilung. Morton beobachtete das Verschwinden resp. Wiederoperabelwerden von 20 behandelten Mammacarcinomen. Unter 31 rezidivierenden Mammacarcinomen sah Pusey 6 Heilungen und 8 Besserungen. Die übrigen blieben völlig unbeeinflußt. Die geheilten Fälle zeigten vollkommene Symptomlosigkeit, doch war in keinem Falle die Krankheit ganz geschwunden. Von 14 primären Mammatumoren hat er in vielen Fällen Besserung, doch niemals Heilung erzielt. Bei einer Frau schrumpfte der große Tumor bis zu Haselnußgröße zusammen. Pusey glaubt, daß auch vorgeschrittene inoperable Mammacarcinome durch die Röntgenbehandlung noch gebessert werden können. Leonard hat unter seinen 26 behandelten Mammatumoren 9 symptomlos geheilt. Es waren alles ausgedehnte inoperable Geschwülste, bei denen er bis auf 3 Fälle erhebliche Besserungen erzielen konnte. Von Marquardt und Kronfeld werden Heilungen von bestrahlten Mammacarcinomen berichtet, Lassar hat einen Rezidivtumor ebenfalls geheilt, Freund sah in 2 Fällen die Tumoren vollkommen zurückgehen.

Dagegen hatten H. E. Schmidt und Grunmach bei Mammacarcinomen weniger gute Erfolge. Köhler und Herxheimer konnten durch

18 intensive Beobachtungen von 10—15 Minuten Dauer ein großes ulcerierendes Mammacarcinom sehr erheblich bessern. Der Tumor wurde kleiner und überhäutete sich. Wohlgemuth beobachtete das Verschwinden eines apfelgroßen Tumors, während Unger nur bei ganz oberflächlichen Tumoren Erfolge hatte. Pfahler hat auch gute Resultate bei sekundären Mediastinaltumoren nach Mammacarcinom gesehen, Holzknecht und Lang, Görl, Pusey, Harrison und Wills berichten auch über Heilungen bei Pagets Disease, der bekannten oberflächlichen Form des Mammakrebses. Ein Cancroid der Nase sah Albers-Schoenberg vollkommen heilen, Sjögren auch ein Carcinom der Parotis. Gauthier und Desoux hatten bei Kiefercarcinomen keinen Erfolg. Perthes sah besonders gute Resultate bei Lippencarcinomen, Stenbeck und Bolloan heilten 5 Cancroide des Gesichts, ebenso berichtet Schiff über Heilung eines Epithelioms der Gesichtshaut. Auch Wendel hat ein ausgedehntes Gesichtscarcinom mit gutem Erfolge behandelt. Startin beobachtete erhebliche Besserung eines Zungencarcinoms, Gamlen, Hallopeau und Bisserié hatten ebenfalls gute Erfolge, während Allen und Dickson solche vermißten. Larynxcarcinome sollen ebenfalls von Delavan, Scheppegrell, Lowe, Pusey und Williams günstig beeinflußt worden sein. Von Pusey wird auch über sehr erhebliche Besserung bei Ösophaguscarcinom berichtet, ebenso von Wendel, der zugleich Chinin und Arsenmedikation anwandte. Einhorn und Fittig hatten bei Ösophaguscarcinom gar keinen Erfolg. Doumer und Lemoine wollen ein Magencarcinom vollkommen geheilt, 17 vorübergehend gebessert haben. Besonders rühmen sie als Erfolg Beseitigung der Schmerzen, Hebung des Allgemeinbefindens, Aufhören des Erbrechens. Verkleinerung der Geschwulst und Nachlassen der Schmerzen sahen auch Morton, Dunse, Pusey und Bailey. Carcinom des Pylorus hat Coromilas in 3 Fällen erheblich gebessert; über Erfolge bei Rectumcarcinomen berichten Hall Edwards und Campbell. Dickson sah eine Striktur bei Rectumcarcinom nach der Bestrahlung wieder schwinden.

Coley beobachtete Besserung bei einem Carcinom der Flexura sigmoidea, Richmond bei einem Nierencarcinom. Pusey heilte ein Peniscarcinom, Kienböck konnte ein überfaustgroßes Carcinom der Prostata im wesentlichen zum Schwinden bringen und erzielte zugleich fast vollkommenes Nachlassen aller Beschwerden. 5 erfolgreich behandelte Fälle von Carcinom der Vulva werden bei Grubbe angeführt. Bei Uteruscarcinomen sahen günstige Erfolge Stuver, Hett, Duncan, Hopkins, Allen, Scott, Pusey, Clarc, Suilly, Edwards, Scully, Wohlgemuth u. a. Meist wurde Stillstand der Blutung und der Sekretion, Nachlassen der Schmerzen und Hebung des Allgemeinbefindens erreicht. Eine Verkleinerung und Abstoßung des Tumors sahen nur Scully und Wohlgemuth. Bouchecourt und Haret berichten ebenfalls über Schmerzlinderung, Haret auch über Kleinerwerden des Tumors. Bei einem schweren Diabetiker konnte Levy-Dorn ein ulceriertes Carcinom des Gesäßes günstig beeinflussen.

Auf der I. Internationalen Krebskonferenz berichtete Hübner über

die Röntgentherapie der Hautcarcinome. Er hat 42 Fälle behandelt, von denen 13 = 30,9 Proz. geheilt, 14 = 33,3 Proz. gebessert wurden. 15 = 35,7 Proz. blieben ungeheilt. Herxheimer hält die Röntgenstrahlen für ein Heilmittel gegen den Krebs. Er zieht sie allen anderen physikalischen oder chemischen Heilmethoden vor, da nur sie der Operation gleichwertige, in manchen Fällen sogar bessere Resultate gibt. Lewisohn berichtete daselbst über die Erfahrungen der Czernyschen Klinik. Er hat 59 Fälle behandelt. Unter ihnen war kein einziger, bei dem eine radikale Heilung erzielt werden konnte. Doch hebt er die schmerzlindernde Wirkung der Röntgenstrahlen hervor, ebenso das lokale Zurückgehen mancher Tumoren. Beclère sieht den Wert der Röntgenstrahlen vor allem in dem Zusammenwirken mit den operativen Methoden. Von allen Seiten wird aber auch auf die in manchen Fällen auftretende Wachstumsbeförderung der malignen Tumoren durch die Röntgenstrahlen hingewiesen.

Grunmach hat ein inoperables Magencarcinom durch 9 Monate lang fortgesetzte Bestrahlung von Faustgröße bis zu Kartoffelgröße sich verkleinern gesehen und Besserung der Beschwerden bis zur Arbeitsfähigkeit beobachtet; H. E. Schmidt hat häufig gerade bei Carcinomen der Zunge, Mundschleimhaut und der Conjunctiva auffallende Verschlechterungen gesehen, ebenso wie unter dem Einfluß der Bestrahlung manche Mammacarcinome geradezu zur schnelleren Entwicklung veranlaßt werden. Ähnliche Beobachtungen geben Werner und Caan an. Leonard konnte ein Carcinom der Kieferhöhle bei gutem Allgemeinbefinden 18 Monate lang erhalten. Ohne daß die Tumoren schwinden, sieht er doch die Kranken selbst durch Jahre hindurch unter dem Einflusse der Bestrahlung bei gutem Allgemeinbefinden sich erhalten. Ein Patient mit Scirrhus des Mediastinums blieb 2 Jahre vollkommen beschwerdefrei; eine Frau mit Caucer en cuirasse ebenso lange. Auch ganz hoffnungslose inoperable Carcinomfälle empfiehlt er zur Behandlung, bei der er fast immer günstige Erfolge sah. Ch. Williams sah bei inoperablen Mammacarcinomen Heilungen bis zur Dauer von 5 Jahren. E. G. Williams hatte bei Carcinomen der Schleimhäute sehr wenig gute Erfolge. Bei seinen behandelten Mammacarcinomen fand er 15 mal vorübergehenden Stillstand, 5 mal vollständiges Verschwinden des Tumors, der allerdings in 3 von diesen Fällen wieder rezidivierte. In einer neuerlichen Statistik berichtet Pusey über 80 Proz. Heilungen. Martini behandelte 2 rezidivierende Mammacarcinome mit vorübergehendem Erfolg, ebenso eine Reihe von Sarkomen und ein Adenocarcinom des Hodens. Dessauer und Krüger schlagen ein Verfahren zur Nachbehandlung operierter Tumoren vor, bei dem eine gleichstarke Bestrahlung der oberflächlichen und tieferen Partien (homogene Bestrahlung) erreicht werden soll. Mc. Culloch hat die metastatisch erkrankten Lymphdrüsen in 4 Fällen von Larynxcarcinom bestrahlt und will auf diese Weise sehr gute Erfolge erzielt haben. Er glaubt, daß durch den Zerfall der Metastasen spezifische Innenkörper frei werden, welche zum Schwund des primären Tumors führen. Strebel schlägt vor, die Geschwulst in ihren tieferen Partien selbst intratumoral durch Röhren bestrahlen zu lassen, außer-

dem allgemeine Bestrahlung anzuwenden und die Hämolyse durch chlorsaures Kali äußerlich zu unterstützen. Löser fand unter 12 Hautcarcinomen nur 3 Heilungen, bei 5 Patienten nur Besserungen; die Behandlung bleibt nur für kleine oberflächlich gelegene Tumoren vorbehalten.

Skinner konnte bei einem intraabdominalen nach Uterusexstirpation wegen Myoms in der Narbe entstandenen Fibrosarkom durch eine Röntgenbehandlung in $2^1/_4$ Jahren Heilung erzielen. v. Elischer und Engel konnten bei zwei wegen Sarkom des Mediastinums behandelten Kranken, die an Metastasen zugrunde gingen, eine vollkommene bindegewebige Umwandlung der Medastinaltumoren konstatieren. Bei malignen Lymphomen sahen sie die günstigsten Erfolge. Auch C. Pfeiffer sah bei der symmetrischen Tränen- und Speicheldrüsensarkomatose (Mikuliczsche Krankheit) Heilung mit Umwandlung der Sarkome in bindegewebige Massen. Jochessati und Lagenberger sahen Heilung bei Hautcarcinomen, J. Fischer heilte ein inoperables Sarkom mit Drüsenmetastasen in $4^1/_2$ Monaten bei 39 Sitzungen. Beck empfiehlt wiederholt die Vorlagerung der sonst unzugänglichen Carcinome der Abdominalorgane und nachfolgende Bestrahlung, eine Methode, die neuerdings besonders von Werner und Caan sowie von Czerny mit gutem Erfolge angewendet wird Taylor hat gute Erfolge nur bei der trockenen Form des Ulcus rodens. Schmidt berichtet über 114 mit Röntgenstrahlen behandelte Carcinome. Bei Carcinomen der Zunge, Wangenschleimhaut, Conjunctiva, Penis versagt die Behandlung. Magencarcinome können günstig beeinflußt werden, flache Rezidive nach Mammacarcinom ebenfalls. Massige Tumoren sowie Drüsenmetastasen reagieren gar nicht auf Röntgenstrahlen. Nur Cancroide der Haut zeigen Heilung, und zwar in etwa 75 Proz. 50 Proz. sind längere Zeit von Rezidiven frei geblieben.

Auf dem internationalen Chirurgenkongreß 1908 gab Sequeira eine Übersicht über die Erfolge der Röntgentherapie bei malignen Tumoren. Günstig sind die Resultate bei Ulcus rodens. 75 Kranke waren nach 3 Jahren noch gesund, 6 seit mehr als 6 Jahren und 14 seit mehr als 5 Jahren. 38 bekamen Rezidive, 11 davon mehrere Male. 3 Fälle heilten oberflächlieh, wuchsen aber in der Tiefe weiter. 41 Fälle blieben vollkommen unbeeinflußt, 16 zeigten sogar ein Fortschreiten des Prozesses während der Behandlung. In allen übrigen Carcinomfällen (Lippe, Mundhöhle, Mund, Zunge, Gaumen, Wangen) ist die Behandlung nur als palliative anzusehen, ebenso bei Mammacarcinom. Doch kann hier das Leben durch die Röntgenbestrahlung oft auf Jahre hinaus verlängert werden. Von 6 Sarkomfällen wurde nur 1 geheilt. Menétrier und Clunet schreiben ebenso wie Perthes u. a. den X-Strahlen eine elektive Wirkung auf die Geschwulstzellen zu. Es kommt zur Nekrose, die nekrotischen Massen werden durch Phagocytose resorbiert. Die wirkliche Heilung ist durch Verschwinden des Tumors allein nicht vollzogen, die Zerstörung und Resorption aller Krebszellen geschieht erst durch monatelange Bestrahlung. Holzwarth sah ein Chondrosarkom des Oberschenkels, das inoperabel war, unter Röntgenbehandlung sich demarkieren und vollkommen absterben, doch trat später der Tod durch

Metastasenbildung ein. Pfahler schlägt der Operation unmittelbar folgende Röntgenbestrahlung sowie schon früher Beck u. a. vor. 65 Proz. aller Sarkome sind nach ihm für die Behandlung mit X-Strahlen geeignet.

Forssel faßt noch einmal auf Grund seiner umfangreichen Erfahrungen der Indikation für die Röntgenbehandlung dahin zusammen, daß alle oberflächlichen Hautcarcinome, die der Chirurg nur mit schlechtem kosmetischen Erfolge entfernen kann, durch X-Strahlen gut und ohne Narbenbildung beseitigt werden könne, ebenso Fälle, wo das Alter oder das schlechte Allgemeinbefinden des Patienten die Operation verbietet. Bei allen inoperablen Fällen muß jedenfalls ein Versuch gewagt werden, durch Röntgenstrahlen das Wachstum zum Stillstand zu bringen. Hautcarcinome können, auch wenn sie schon in der Tiefe wuchern, manchmal geheilt werden.

Werner und Caan berichten letzthin über 255 im Zeitraum von ca. 2 Jahren mit Röntgenstrahlen behandelte Fälle von malignen Tumoren, teilweise unter Zuhilfenahme anderer therapeutischer Maßnahmen. Es wurden behandelt: 77 Mammacarcinome, 34 Carcinome des Magens, je 12 der Zunge und des Uterus, 10 des Rectums, 8 des Oberkiefers, 6 Ösophaguscarcinome, 5 des Ohrs, 4 der Lippe, 4 des Pharynx, je 2 der Schädelhaut, des Larynx und des Mundbodens, außerdem vereinzelte Fälle anderer Organe. Endlich auch 11 metastatische Lebercarcinome und 5 Carcinome der Halsdrüsen. Es zeigten sich, wie schon in früheren Resultaten der Literatur, weitgehende Verschiedenheiten der verschiedenen Tumorarten in ihrer Reaktion auf Röntgenstrahlen. Es unterscheiden sich nicht nur Carcinome und Sarkome, sondern es bestehen auch zwischen den einzelnen Tumorformen dieser Gruppen weitgehende Differenzen. Bei Mammacarcinomen fand sich nur Erfolg als Nachbehandlung nach Operationen. Sonst werden Verkleinerungen des Tumors, Nachlassen der Schmerzen, Hebung des Gesamtbefindens in sehr vielen Fällen hervorgehoben, Heilungen jedoch vollkommen vermißt.

Bei Magencarcinomen konnten sie nur in 10 Fällen günstige Beeinflussung der Beschwerden beobachten, bei 24 Kranken fand sich überhaupt kein Effekt. Bei Zungencarcinom hatten sie überhaupt nur ungünstige Ergebnisse, ähnlich bei den Carcinomen des Pharynx, des Mundbodens und des Gaumens. In einem Falle von Ösophaguskrebs war Nachlaß der Schluckbeschwerden zu bemerken, in den andern 5 Fällen fand sich kein Effekt. Auch bei 2 Lippencarcinomen hatten sie vollkommen negativen Effekt, ja sie glauben sogar, hier durch die Bestrahlung eine direkte Beförderung des Geschwulstwachstums gesehen zu haben. Auch die vom Ohr und der Parotis ausgehenden Carcinome reagierten sehr ungünstig. Wenig erfolgreich war auch die Therapie bei den carcinomatösen Lymphdrüsentumoren (branchiogene Carcinome) und bei dem Larynxcarcinom. Bei den 11 Lebertumoren wurde einmal eine Verkleinerung und Schmerzlinderung gesehen, sonst blieb der Erfolg aus. Dagegen zeigte sich bei 10 inoperablen Mastdarmkrebsen in 3 Fällen eine Schrumpfung und Induration der Tumoren. Bei 12 Uterus-

carcinomen erzielten sie 4mal Verkleinerung der Tumoren und Nachlassen der Schmerzen, 8mal war eine nennenswerte Wirkung ausgeblieben. Bei vereinzelten anderen Carcinomformen war der Erfolg negativ, bei einem Peniscarcinom dagegen trat Rückgang des Tumors und der Drüsenschwellungen ein, ohne daß nach mehr als Jahresfrist ein Rezidiv sich zeigte.

Wir haben schon in der bisherigen Aufzählung mannigfach über Heilungen von Sarkom durch Röntgenstrahlen berichtet. Ricket hat zuerst ein Sarkom der Brustwand günstig beeinflussen können, dann teilten Beck, Kirby, Allen ihre günstigen Erfahrungen mit. Die Erfolge von Coley, Pusey und Sjögren habe ich zum größten Teile schon erwähnt. Doch hat Coley gleichzeitig auch sein Toxingemisch angewendet, mit dem er im übrigen bessere Resultate erhielt als mit Röntgenstrahlen. Hier erhielt er nur 4mal einen Heilerfolg, 21mal erzielte er Verkleinerung des Tumors. Pusey hat unter 14 Sarkomfällen 6mal Heilung, 4mal Verkleinerung des Tumors gesehen. Kienböck berichtet über 10 behandelte Sarkome. In einem Falle erreichte er vollkommene Heilung, es handelte sich um ein Sarkom des Mediastinums mit Metastasen in den Drüsen. 4mal erreichte er Besserung mit Verkleinerung der Tumoren, 5mal hatte er ein negatives Ergebnis. Auch Clopat teilt ein geheiltes Sarkom des Mediastinums mit. Bergonié konnte ein generalisiertes Lymphosarkom günstig beeinflussen. Varney behandelte 7 Osteosarkome und 6 Lymphosarkome, alles inoperable Fälle. Heilung blieb aus, in 10 Fällen aber wurde vorübergehende Besserung erreicht. Sjögren hat unter 16 behandelten Sarkomfällen 5mal den Tumor verschwinden sehen, Mc. Master konnte in 5 Fällen von inoperablem Sarkom denselben Erfolg erreichen. Butler sah unter 4 Fällen 2mal eine Heilung mit Verschwinden aller Symptome und 1mal Besserung. M. Cohn behandelte 5 Kranke mit lymphatischem Sarkom. Davon wurden 2 geheilt, bei 2 anderen Patienten schwanden die Drüsen. Er beschreibt einen während der Behandlung aufgetretenen Milztumor, den er als Folge einer vikariierenden Aktivitätshypertrophie auffaßt. Albers-Schönberg heilte einen Mann mit multiplen bis apfelgroßen Sarkomen der Schädelhaut in 28 Sitzungen. Alle Tumoren verschwanden. Wood beschreibt ein Sarkom der Parietalgegend bei einem 7jährigen Kinde, das er mit Röntgenstrahlen vollkommen heilte. Welborn berichtet über ein geheiltes Sarkom des Gesichts, ebenso Stembo. Besonders sind Lymphosarkome des Halses vielfach geheilt worden, so von Belot, Coley, Kirby, Pusey, Rosenberger, Sjögren, Williams und Rovsing. Torrey beschreibt Heilung bei einem Sarkom der Brustwand.

Beck konnte auch ein Melanosarkom zur Heilung bringen, Riehl hatte vollkommenen Erfolg bei einem Patienten mit multiplen hämorrhagischen Hautsarkomen, ebenso Wise. Über günstig beinflußte Melanosarkome berichtet Exner. Stembo sah bei einem intrathorakalen Tumor in $2^1/_2$ Monaten starke Schrumpfung, Heyerdahl heilte ein Lymphosarkom des Femurs. H. Schlesinger konstatierte das Verschwinden von lymphosarkomatösen Lymphdrüsen der Inguinalgegend mit gleichzeitiger sarkomatöser Peritonitis.

Pfahler hat unter 22 Sarkomen 15 geheilt, darunter solche mit einer von ihm beobachteten Dauer von 2 bis zu 5 Jahren. Schwarz beschreibt einen Fall von sarkomatösem Mediastinaltumor, wo schon 1/2 Stunde nach der ersten Behandlung die Atemnot vermindert, nach 48 Stunden der Tumor erheblich verkleinert war. Er glaubt, daß es sich um autodigestive Wirkungen innerhalb des Tumors handelt. Mende konnte ein Lymphosarkom durch 6 Bestrahlungen heilen, Goebel berichtet über ein kongenitales Spindelzellensarkom bei einem 3 Wochen alten Kinde, das er durch Operation und Bestrahlung 14 Monate hindurch rezidivfrei hielt. In ihrer schon erwähnten Arbeit haben Werner und Caan über ca. 50 Sarkomfälle, darunter 14 Lymphosarkome berichtet. Bei den vom Oberarm, Unterarm und Unterkiefer ausgehenden Sarkomen wurde die Hälfte wesentlich gebessert, von einer Heilung konnte bei der relativ kurzen Beobachtungsdauer nicht gesprochen werden. Von allen übrigen Formen kann nur von vorübergehenden Besserungen, von besonderen Erfolgen dagegen nicht berichtet werden. Nur die Lymphosarkome und malignen Lymphome nehmen eine Ausnahmestellung ein. Von 14 Fällen wurden 8 wesentlich gebessert. Bei 3 Melanosarkomen fand sich nach anfänglichem Verschwinden des Tumors rapide Disseminierung über den ganzen Körper. Ihre sonstigen Erfahrungen sprechen nicht für eine Bevorzugung der Sarkome gegenüber den Carcinomen.

Die Wirkung der Röntgenstrahlen auf die bösartigen Geschwülste ist, wie von allen Seiten festgestellt wird, gewiß eine überaus günstige. Weitaus die besten Erfolge sind bei den carcinomatösen Hauttumoren, besonders dem Ulcus rodens erzielt worden; von den Sarkomen geben zweifellos die Lymphosarkome die besten Resultate, wenngleich Kienböck auch bei Spindelzellensarkomen in demselben Grade Heilungen erzielte. Ulcus rodens und Lymphosarkom sind somit sicherlich durch Röntgenstrahlen in einem relativ großen Prozentsatz heilbar. Wenn wir aber diese guten Resultate näher betrachten und sie in Vergleich setzen mit den Resultaten anderer Behandlungsmethoden, so sehen wir, daß gerade bei diesen Formen der malignen Tumoren auch durch die mannigfachsten anderen therapeutischen Maßnahmen vielfach Heilungen erzielt worden sind. Es handelt sich eben um relativ gutartige, durch vielerlei Methoden in manchen Fällen gut beeinflußbare Geschwülste, die das Hauptkontingent der in der Literatur beschriebenen Heilungen überhaupt darstellen. Viel schlechter sind die Resultate bei den anderen Formen der Carcinome und Sarkome. Schon die Hautcarcinome, die tiefer in die Gewebe einwachsen, geben eine schlechtere Prognose und die geheilten Fälle sind hier schon weniger zahlreich. In seiner Übersicht bis zum Jahre 1907 führt z. B. Schirmer aus der ganzen bis dahin bekannten Literatur folgende Fälle an, bei denen eine Heilung zu konstatieren war. Von Pusey 5 Mammacarcinome mit einer Heilungsdauer von 1 mehr als 2 Jahre, 2 durch 11 Monate, 2 durch 1 Jahr. Leonard ein inoperabler Scirrhus der Brust 2 Jahre lang rezidivfrei. Pfahler 1 Mediastinaltumor nach Mammacarcinom 14 Monate, ein anderer

1 Jahr ohne Beschwerde und endlich von Pusey 1 Oesophaguscarcinom, das 1 Jahr beschwerdefrei blieb. Bei den Sarkomen liegt eine Statistik über die verschiedenen Formen nicht vor. Bei den länger als 2 Jahre beobachteten Heilungen handelt es sich aber doch wohl meistens um Lymphosarkome. Immerhin lassen die erzielten Erfolge die Behandlung mit Röntgenstrahlen als durchaus empfehlenswert erscheinen, obgleich sie ein zuverlässiges Heilmittel, wie auch Werner und Caan betonen, nicht ist. Sie vermag lokal eine Überhäutung bestehender Geschwüre, Stillung der Schmerzen, Nachlassen der Sekretion und Verkleinerung des Tumors herbeizuführen. Namentlich die Schmerzlinderung ist in den meisten Fällen ein überaus günstiger Erfolg der Behandlung, besonders bei Mamma- und Magencarcinomen. In manchen Fällen von inoperablen Carcinomen wird durch die Verkleinerung des Tumors die Möglichkeit der Operation wieder erreicht. Histologisch bedeutet die Wirkung der Röntgenstrahlen eine Degeneration der Krebszellen, die sich nach Perthes in der schlechteren Färbbarkeit und Abnahme der Zahl der Zellen äußert. Ellis macht auch auf eine Vermehrung des elastischen Gewebes, auf eine Endarteriitis obliterans aufmerksam, die neben der Nekrose des Krebsgewebes eintritt. Pierre Marie und Clunet haben über die feineren histologischen Vorgänge bei der Heilung der Tumoren ausführlich berichtet. Bedeutsamer ist noch die Besserung des Allgemeinbefindens, des Schlafes, des Appetits und die besonders bei den Sarkomen konstatierte Verbesserung der Blutbeschaffenheit, die als direkte Wirkung der Röntgenbestrahlung anzusehen ist.

Demgegenüber sind auch ungünstige Wirkungen auf das Allgemeinbefinden nicht ausgeblieben. Immerhin sind das seltene Fälle, welche gegenüber den zahlreichen günstigen Erfahrungen nicht ins Gewicht fallen. Doch darf nicht verschwiegen werden, daß andererseits sich die Fälle mehren, wo nach der Röntgenbehandlung eine Carcinombildung als Folge der Bestrahlung aufgetreten ist, wobei die Röntgenstrahlen das erregende Moment darstellen. Auch diese Röntgenstrahlenwirkung haben Pierre Marie und Clunet genauer untersucht. Besonders bei der Röntgenbehandlung des Ulcus rodens wäre diese Neuentstehung eines Carcinoms eine sehr unerwünschte Nebenwirkung. Ob die Verfeinerung der Technik hier zu besseren Resultaten führen wird, muß die Zukunft lehren. Werner und Caan wollen alle inoperablen malignen Tumoren mit Röntgenbestrahlung behandeln, raten indessen, falls nach der ersten Bestrahlungsserie eine Verschlechterung auftritt, sofort aufzuhören, da dann der Erfolg sicher ausbleibt. Auch ist ein anfänglicher Erfolg kein Beweis für die Möglichkeit einer Heilung, da hier auch große Enttäuschungen besonders bei den Melanosarkomen und Lymphosarkomen eintreten können. Immerhin ist die Röntgentherapie im ganzen als Adjuvans bei der Behandlung der inoperablen Tumoren zu empfehlen, obwohl objektive und subjektive Verschlechterungen nicht allzu selten sind. Die sehr umfassenden Erfahrungen von Werner und Caan und die vorsichtigen Schlüsse, die sie aus ihnen ziehen, stehen jedenfalls in erfreulichem Gegensatz zu vielen kritiklosen Empfehlungen

der Röntgenstrahlen als sicheres Heilmittel bei der Behandlung der malignen Geschwülste. Ich habe von der Röntgenbehandlung der malignen Geschwülste irgendwie ins Gewicht fallende Erfolge niemals gesehen.

b) Radiumtherapie.

Gleich den Röntgenstrahlen und auch in der Wirkung auf die malignen Tumoren ihnen gleichstehend haben sich die Radiumstrahlen erwiesen. Danlos hat zuerst diese Therapie bei benignen Tumoren verwendet, während die ersten erfolgreichen Heilversuche bei malignen Geschwülsten von Goldberg und London sowie von Exner mitgeteilt wurden. Goldberg und London konnten 2 Fälle von Ulcus rodens heilen, Exner heilte ein Lippencarcinom und ein Melanosarkom. Holzknecht behandelte ein Carcinom der Wange mit gutem Erfolge, und Cleaves berichtet über Besserung bei einem Sarkom des Gesichts. Exner wandte bei 3 Fällen von Oesophaguskrebs die Radiumbehandlung mit Hilfe einer Sonde an und beschreibt in allen 3 Fällen eine Verkleinerung der carcinomatösen Wucherung, ebenso berichtet Sommer über vorübergehende Besserung bei einem Oesophaguskrebs und bei Carcinoma recti unter dem Einflusse der Radiumtherapie. Exner beschreibt 2 Fälle von Carcinom der Wange, die er durch Auskratzung und nachfolgende Radiumbestrahlung heilen konnte. Lassar berichtete ebenfalls über mehrere mit Radium geheilte Fälle von Gesichtscarcinomen, die sich auch hier wieder als eine besonders therapeutisch zugängliche Form der malignen Tumoren erweisen. So berichtet Goldberg über 7 geheilte Fälle von Ulcus rodens, Heinatz über 12 völlig geheilte Fälle, Williams, Boden, Gerard, Sichel und Stanley Green teilen ebenfalls geheilte Fälle von Ulcus rodens mit. Davier konnte mit 5 mg Radiumbromid ein Ulcus rodeus der Nase heilen, London berichtet über 5 vollständige Heilungen durch 1—2 Monate fortgesetzte zweimal wöchentliche Bestrahlung von 2 Stunden Dauer mit 15 mg Radiumbromid. Einhorn beobachtete unter 16 Fällen von Carc. oesophagi 13 mal eine Besserung des Allgemeinbefindens und eine Erweiterung der verengten Stellen. W. I. Morton gibt der Radiumbehandlung der Cancroide den Vorzug vor der Röntgentherapie. Er verwendete 15 mg Radiumbromid und konnte damit eine über 2 Jahre beobachtete Heilung eines Spindelzellensarkoms am Oberarm erzielen. Auch Menton bevorzugt die Radiumtherapie der malignen Geschwülste wegen der besseren Dosierbarkeit und der größeren Penetration der Radiumstrahlen.

Funke sah bei tagelanger Verwendung von 20 mg Radiumbromid Heilung inoperabler Geschwülste ohne Rezidivbildung. Abbe sah besonders bei Cancroid gute Erfolge (ihm standen 100 mg Radiumbromid zur Verfügung). Freudenthal berichtet über Heilung eines Sarkoms der Rachenmandel nach 6 Bestrahlungen von 10—30 Minuten mit 10 mg Radiumbromid. Nahmmacher beobachtete besonders bei Uteruscarcinomen bedeutende Besserungen und Heilungen kleiner Rezidivknötchen

bei Mammakrebs. Ferreri konstatiert gute Erfolge bei Larynxcarcinom. Justus beobachtete Heilungen von 2 Jahren Dauer bei 2 Gesichtsepitheliomen. Unter 14 Nasencarcinomen sah er 6 Heilungen, einmal über 4 Jahre beobachtet. Außerdem berichtet er über Heilungen von Carcinomen der Schädeldecke, des Penis, der Oberlippe, Augenlider (4 Erfolge unter 6 Fällen, darunter jahrelange Beobachtungen). Butcher glaubt durch Bestrahlung der Drüsenmetastasen günstige Erfolge auf die Primärtumoren erzielt zu haben, indem er eine Fernwirkung durch die Bildung von Antistoffen annimmt. Schücking sah nach Radiumbestrahlung eines weit ausgedehnten und tief zerfallenen Scheidencarcinoms ein Aufhören des Zerfalls und Narbenbildung. Das gesamte Carcinomgewebe wurde zerstört. Perugia hat ein Carcinom des harten Gaumens mit Radium geheilt. F. H. Williams hat unter 69 Hautcarcinomen 56 vollkommene Heilungen erzielt und zieht die Radiumbehandlung der mit Röntgenstrahlen sowie der Operation vor. Davidson berichtet über Erfolge der Radiumbehandlung bei Ulcus rodens und bei kleinen Carcinomrezidiven. Auch Carcinome der Haut und der Zunge konnten geheilt werden. Robert Abbe verwendete 20—60 mg Radiumbromid und berichtet über 10 geheilte Fälle von Riesenzellensarkom. Dominici und de Martel führten radiumhaltige Röhrchenmitten in die Geschwulst hinein und sahen sehr günstige Erfolge bei Zungencarcinom. Dominici schlägt vor, auch lokal oder intravenös kleine Radiumsulfatkörnchen in isotonischer Flüssigkeit zu injizieren. Dominici und Faure-Beaulieu haben ein Sarkom des Oberkiefers in ein gutartiges Fibrom umgewandelt, das schließlich ganz verschwand. Morestin empfahl die Radiumbestrahlung nach der Operation von Sarkomen, Strebel berichtet über 25 geheilte Fälle von Cancroid der Augenlider.

Caan berichtet über 110 Fälle von malignen Tumoren, die teils mit anderen Behandlungsmethoden kombiniert, teils (in 36 Fällen) ausschließlich mit Radium behandelt worden. Unter 30 Mammacarcinomen konstatierte er 23 mal erhebliche Besserungen, in einem Falle ein völliges Verschwinden einer hühnereigroßen Geschwulst, in anderen Fällen das Zurückgehen kleiner Knoten. Er wendet kombinierte Behandlung von Radiumkapseln, Injektionen radioaktiver Lösungen und Radiolkompressen an. In manchen Fällen war die Besserung nur eine subjektive, Nachlaß der Schmerzen, Hebung des Appetits und des Allgemeinbefindens. Bei Magencarcinomen wurde durch Trinken von Radiol- und Radiogenemanationswasser sowie durch Auflegen von Radiumkissen in 14 Fällen 8 mal eine subjektive Besserung erzielt, ebenso bei Oesophaguscarcinom. Günstig beeinflußt wurden auch Rectum- und Pharynxcarcinom. Weitaus am günstigsten beeinflußbar von allen behandelten Sarkomen wurden die Lymphosarkome auch hier wieder gefunden. In allen 8 Fällen kam es zu Rückbildungen, verschiedentlich sogar zu vollkommenem Verschwinden der Tumoren. In neuerer Zeit empfiehlt Caan das von Czerny ebenfalls befürwortete kombinierte Verfahren von Röntgen-Radiumstrahlen, eventuell mit spezifischen Seruminjektionen oder

anderen therapeutischen Maßnahmen. Finzi benutzt 205 mg Radium und hat damit in 12 Proz. Verschwinden der Tumoren, in 62 Proz. Verschwinden der Schmerzen gesehen. Nur 25 Proz. blieben unbeeinflußt. Braunstein hat schon früher durch Injektion von Radiumemanation in die Tumoren Verflüssigung und weitgehende Besserung erzielt. Nahmmacher wiederholt in jüngster Zeit seine Empfehlung der Radiumbestrahlung bei inoperablen Carcinomen und teilt mehrere sehr günstig beeinflußte Fälle mit. Besonders zur Verhütung von Rezidiven wendet er die Radiumtherapie an. Manchmal gelingt es auch, inoperable Tumoren mit Kombination von Röntgen und Radium wieder operabel zu machen. Arendt empfiehlt die Behandlung der Uteruscarcinome mit der Joachimsthaler Pechblende, und neuerdings lenken Czerny und Caan die Aufmerksamkeit auf das Aktinium, das dem Radium in seiner Wirkung gleichartig zu sein scheint. Morton verwendete Radiumsulfat, das er mit Hilfe von Firnis auf Metall oder Leinen auftrug. In 6 Fällen von Zungen- und Brustkrebs hatte er gute Erfolge. Churchward konstatierte Heilung von 4 Fällen von Ulcus rodens durch Behandlung mit Uransalzen.

Wickham und Degrais verwenden Radiumstrahlen bei besonders verfeinerter Technik mit ausgezeichnetem Erfolge nicht nur bei kleinen malignen Epitheliomen, sondern auch bei großen, z. T. rezidivierenden Hauttumoren und auch bei einer Reihe von carcinomatösen Drüsentumoren. Selbst Mammacarcinome von großen Dimensionen werden günstig beeinflußt, in mehreren Fällen konnten sie auch Zungencarcinome heilen. Jedenfalls empfehlen sie die Radiumstrahlen in der Therapie der malignen Tumoren in ausgedehntestem Grade. Auch Carcinome der inneren Organe sind durch Radiumstrahlen bei geeigneter Applikation gut beeinflußbar.

Von anderen physikalischen Heilmethoden sind noch die Hochfrequenzströme zur Behandlung der malignen Tumoren herangezogen worden. Müller (Immenstadt) besonders hat auf Grund eines von ihm geheilten Falles von Sarkom des Schädels diese Therapie empfohlen. Doch hat sich in diesem Falle, wie ich einer persönlichen Mitteilung von G. Klemperer entnehme, nach $1^1/_2$ Jahren ein Recidiv gezeigt, an dem der Kranke zugrunde gegangen ist. In einer späteren Mitteilung rät Müller zur Anwendung von Röntgen- und Hochfrequenzbehandlung, die auch H. E. Schmidt zur besseren Sensibilisierung der Tumoren empfiehlt. Werner und Caan glauben nicht, daß auf diese Weise eine bessere Sensibilisierung erreicht wird. Reicher hat durch Adrenalininjektion in Verbindung mit Hochfrequenz- und Röntgenbehandlung gute Resultate erhalten, da durch das Adrenalin und die dabei entstehende Anämisierung der Haut eine größere Bestrahlungsdosis anzuwenden möglich ist. Auch Thermopenetration, Diathermie und ähnliche Methoden sind z. B. von Nagelschmidt vorgeschlagen worden. Um oberflächliche Hauttumoren zu vernichten, wendet Trimble flüssige Luft an, doch ist die Applikation gefährlich und nicht gut zu dosieren. Pusey hat die Kohlensäureerfrierung vorgeschlagen und hat damit

bei Hautcarcinomen Erfolge zu verzeichnen, ebenso wie Strauß, Gottheil, Sauerbruch, Morton, Macleod, Fabry und Zweig, Noferi. Nassetti hat diese Methode bei Rattentumoren studiert und empfiehlt ebenfalls ihre Anwendung. Auf die Fulguration von de Keating-Hart sei hier nur kurz hingewiesen.

Damit hätten wir die hauptsächlichsten Methoden der nichtoperativen Tumortherapie angeführt. Prüfen wir objektiv und vorurteilsfrei alle Resultate der verschiedenen Autoren, so wird uns nicht entgehen, daß von einer irgendwie als spezifisch anzusprechenden Behandlung der malignen nichtoperablen Geschwülste nicht die Rede sein kann. Dennoch existieren gewiß eine Reihe von Beobachtungen, wo von gewissenhaften Autoren Heilungen bösartiger Geschwülste durch die eine oder andere Methode beschrieben werden. Hier handelt es sich in der großen Mehrzahl der Fälle sicherlich um Irrtümer in der Diagnose. Oft wird die Diagnose Carcinom besonders der inneren Organe auf Grund klinischer Zeichen gestellt, noch öfters aus dem Vorhandensein eines palpablen Tumors geschlossen. Hier ist Irrtümern Tür und Tor geöffnet. Syphilitische, tuberkulöse, pseudoleukämische Tumoren können sehr oft das Bild des Carcinoms oder Sarkoms vortäuschen. So erklärt sich das Verschwinden großer Tumoren nach einigen wenigen Dosen von Arsen, Chinin, Atoxyl oder Seruminjektionen, oder nach Röntgen- und Radiumbestrahlung. Ist doch in der Literatur sogar das Verschwinden von großen Magencarcinomen nach Condurango oder ähnlichen Mitteln beschrieben worden.

Hier wie in allen anderen Fällen von geheiltem Magencarcinom handelt es sich zweifellos um Ulcus ventriculi mit perigastritischen Entzündungen, die ja vollkommen das Bild harter Tumoren darbieten können und dann für Carcinome gehalten werden. G. Klemperer hat noch jüngst einen derartigen Fall beschrieben, bei dem durch Probelaparatomie ein inoperabler Tumor des Magens festgestellt wurde, der schon nach einigen Röntgendosen vollkommen verschwand. Mit Recht folgert Klemperer aus diesem Erfolge den im übrigen erklärlichen Irrtum der Diagnose. Wo es sich aber in der Tat um echte Carcinome oder Sarkome handelt, die auf die eine oder andere Weise dauernd geheilt worden sind, und deren Heilung dann zur Empfehlung der verschiedenen spezifischen Mittel Anlaß gegeben hat, so sei darauf hingewiesen, daß es auch in der Literatur eine große Zahl von Spontanheilungen überhaupt nicht operierter oder nur unvollkommen excidierter maligner Tumoren gibt. Bei Lomer besonders und bei Czerny sind eine Reihe solcher Spontanheilungen beschrieben. Lehrreich ist hierfür eine Verhandlung des Vereins für wissenschaftliche Heilkunde in Königsberg (Referat in Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 7). Streit berichtet dort über Spontanheilung eines Rundzellensarkoms, das nach innerlichem Gebrauch der Medizin eines Kurpfuschers vollkommen resorbiert war. Im Anschluß daran teilt Zangemeister mit, daß er nach unvollständiger Operation eines Ovarialsarkoms, wobei intraperitoneale Tumoren nicht

entfernt werden konnten, doch dauernde Heilung gesehen hat. So sind auch die Heilungen von Uteruscarcinomen nach einfacher Auskratzung oder nach Ätzung mit dem einen oder anderen Mittel aufzufassen, über die jeder Gynäkologe wohl Erfahrungen besitzt. Es gibt eben bösartige Tumoren, die relativ leicht durch Eingriffe irgendwelcher Art zum Verschwinden gebracht werden können. Besonders manche Sarkome erweisen sich als sehr labil gegen chemische oder physikalische Eingriffe, und sie liefern daher auch das Hauptkontingent der spontan geheilten Fälle. Namentlich scheinen Seruminjektionen besonders mit toxischen Substanzen irgendwelcher Art in manchen Fällen auf Sarkome, sehr selten auch auf Carcinome heilend einzuwirken. So sind die Heilwirkungen aller der verschiedenen Heilsera zu erklären, die selbstverständlich nicht spezifische Wirkungen entfalten, sondern ihre Wirkungen lediglich den in ihnen enthaltenen toxischen Substanzen verdanken. Das geht ja auch schon ohne weiteres aus der ganz außerordentlichen Verschiedenheit der als spezifisch angesehenen Sera hervor. Hier haben wir antitoxische Streptokokkensera (Coley), Sera gegen Micrococcus neoformans, gegen Blastomyceten, gegen Mucorarten (Antimeristem) usw., alles prinzipiell ganz verschiedene Sera, und alle sollen doch bösartige Tumoren heilen! Sicher geheilt können die flachen Hautcarcinome und manche Formen von Rundzellensarkomen durch die allerverschiedensten Mittel werden. Namentlich Röntgen- und Radiumstrahlen sind hier von guter Wirkung. Aber auch interne Medikation oder örtliche Applikation der verschiedensten Mittel besonders von Arsen- und Chininpräparaten kann hier in vielen Fällen Heilung bringen. Nur sind die Erfolge immer unsicher, und wir haben es nie in der Hand, zu wissen, wie weit wir mit der Therapie kommen.

Sehr skeptisch stehe ich den meisten Angaben über Besserungen nach diesem oder jenem Mittel gegenüber. Eine langjährige Erfahrung hat mich gelehrt, daß Stillstand und zeitweiliger Rückgang selbst von großen und als desperat anzusehenden malignen Tumoren auch nach der gleichgültigsten Behandlung vorkommen kann. Die malignen Geschwülste sind ihrer Natur nach durchaus verschieden. Es gibt relativ kleine Tumoren, die in kürzester Zeit unaufhaltsam zum Tode führen, und man kann beobachten, daß sehr große Tumoren sehr lange stationär bleiben und jahrelang bestehen, ohne erhebliche Beschwerden zu machen. Besonders Mamma- und Uteruscarcinome zeigen nicht gar zu selten einen sehr langwierigen Verlauf. Wendet man in solchen Fällen die eine oder andere Behandlung an, so ist man natürlich sehr leicht geneigt, die Besserung auf Rechnung der Therapie zu setzen, und dann lesen wir wieder von einer neuen Behandlungsmethode mit günstigen Resultaten. Hier gilt aber durchaus nicht das post hoc ergo propter hoc. Nicht wie der Tumor behandelt wird, sondern daß er überhaupt behandelt wird, ist das Entscheidende. Gerade bei dem Material, das den Krankenhäusern zugeht, handelt es sich meist um Kranke, deren Leiden aus den verschiedensten Gründen überhaupt nicht konsequent behandelt werden kann. Kommen solche Kranke in das Hospital,

erhalten sie hier eine aufmerksame Pflege, wird der Tumor mit desinfizierenden, desodorierenden Maßregeln behandelt, so kann man sehr oft eine Besserung des Allgemeinbefindens, schon infolge des Schwindens der Sekundärinfektion der vorher ganz vernachlässigten Tumoren konstatieren. Die lokale aufmerksame Behandlung führt zur Reinigung der Ulcerationen, Verminderung des Foetors, der Sekretion usw., alles Dinge, die wesentlich das Allgemeinbefinden sowohl subjektiv als auch objektiv beeinflussen. Das ist ein sehr wesentliches Moment für die erzielte Besserung. Daß selbstverständlich eine Arsenmedikation die gesunkenen Kräfte hebt und besonders bei Tumoren auf syphilitischer Grundlage oder bei manchen pseudoleukämischen oder lymphosarkomatösen Tumoren eine Heilwirkung hervorruft, daß eine Pankreatinbehandlung den Appetit hebt, daß Röntgen- und Radiumbestrahlung auf die Schmerzen von günstigem Einfluß sind, darüber können wir als über selbstverständliche Dinge ohne weiteres hinweggehen. Alle solche Erfolge können gelegentlich bei diesem oder jenem Mittel zustandekommen. Was meine eigenen Erfahrungen anlangt, so habe ich ein Carcinom mit Ausnahme von Hauttumoren niemals heilen sehen, und ich beziehe mich hier auf eine Erfahrung an Hunderten von Fällen, die ich mit fast allen als spezifisch gerühmten Methoden behandelt habe. Vorübergehende Besserungen, Stillstände und Rückgänge von Tumoren habe ich nicht selten gesehen, und dieser Erfolg läßt sich gewiß nicht gering anschlagen. Aber dieser Erfolg ist bei so vielen und so differenten Behandlungsmethoden eingetreten, daß ich zu der eben entwickelten Auffassung gekommen bin. Eine auf den Erfahrungen bei den Tiertumoren beruhende spezifische Behandlung der Tumoren hat bei Menschen bisher zu nennenswerten Erfolgen nicht geführt. Solange diese uns fehlt, haben wir das Recht und die Pflicht, alle Mittel zu versuchen, die auch nur Besserungen vorübergehender Natur herbeiführen können. Das kann man auf die verschiedenste Weise erreichen, bald mit Arsen, mit Jod, mit Chinin, bald mit örtlicher Behandlung mit diesem oder jenem Mittel, hier und da auch wohl mit Serum der einen oder anderen Art, häufiger vielleicht noch durch konsequente Röntgen- und Radiumbestrahlung. In manchen Fällen wird man auch Heilungen auf die eine oder andere Weise erzielen können. Aber irgend ein spezifisch wirkendes Mittel gibt es bisher nicht. Nur wer mit der nötigen Skepsis und Objektivität an die Behandlung maligner Tumoren herangeht, wird vor Enttäuschungen bewahrt bleiben.

XIII. Die Bedeutung der Getreidemehle für die Ernährung.

Von

Max Klotz-Straßburg i. E.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

1. **Adrian**, Bull. gén. de thérap. **146.**
2. **Albu-Neuberg**, Mineralstoffwechsel. Berlin 1906.
3. **Andérodias-Marfan-Cruchet**, La Pratique des maladies des enfants 1909.
4. **Arany**, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. **18.** 1909/10.
5. **Aron und Klempin**, Biochem. Zeitschr. **9.**
6. **Baer**, Habilitationsschrift. Straßburg 1907.
7. **Balas**, zit. nach Pohl.
8. **Ballot**, zit. nach Jacobi.
9. **Baumgarten und Grund**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **104.**
10. **Beijerinck**, zit. nach Kruse.
11. **Benedikt-Ulzer**, Analyse der Fette. Berlin 1908.
12. **Bertrand und Weisweiller**, Ann. de l'Instit. Pasteur 1906.

13. v. Bergmann und Reicher, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **5.**
14. Bergmann, Skandinavisches Arch. f. Physiol. **18.**
15. Bidder und Schmidt, zit. nach Vierordt.
16. Biedert, Die Kinderernährung. Jahrb. f. Kinderheilk. **11.** 1880.
17. Bienstock, Arch. f. Hyg. **36. 39.**
18. Biernacki, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels 1908.
19. Bierry und Frouin, Malys Jahresberichte. **36.**
20. Bischler, zit. nach Czerny-Keller. **1.**
21. Blauberg, Zeitschr. f. Biol. 1900.
22. — Arch. f. Hyg. 1896.
23. Blum, Münchner med. Wochenschr. 1911. Nr. 27.
24. Blumenthal, Virchows Arch. **146.** 1896.
25. Brahm, Med. Klin. 5. Jahrg.
26. Brücke, Handb. d. Phys. v. Hermann. **5.** Teil 2.
27. Buchner und Meisenheimer, Malys Jahresberichte 1907.
28. Carstens, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1895.
29. Chapin, Arch. of Pediatrics. **16.**
30. Czerny-Keller, Des Kindes Ernährung usw. Teil 1.
31. Cishin, zit. nach Pawlow in Nagels Handb. d. Phys.
32. Cobliner, Jahrb. f. Kinderheilk. **78.**
33. Concornotti, La Pediatria 1909.
34. Constantinidi, Zeitschr. f. Biol. 1887.
35. Cramer, Untersuchungen über Hemicellulosevergärung. Inaug.-Diss. Halle 1910.
36. Crusius, zit. nach Lohrisch.
37. Dassein, Gaz. des hôpit. 1874.
38. Demme, zit. nach Gregor.
39. Drews, Zentralbl. f. inn. Med. 1897.
40. Ducamp, Thèse de Lille 1907.
41. Duclaux, Traité de Microbiologie.
42. Ellenberger und Hoffmeister, zit. nach Cramer.
43. Ellenberger, Physiologie der Haussäugetiere. 1890.
44. Emmerling, zit. nach Czerny-Keller. **1.**
45. Escherich, Die Tetanie der Kinder. 1909.
46. — Österreichische Ärztezeitung 1908.
47. — Jahrb. f. Kinderheilk. **27.**
48. Fernbach, zit. nach Terrien.
49. Fischbein, Therap. Monatshefte 1910.
50. Filatow, Kurzes Lehrb. d. Kinderkrankh. 1897.
51. Finkelstein und Meyer, Über Eiweißmilch. Berlin.
52. Fleig, Malys Jahresberichte 1904.
53. Flögel, Über Selbstgärung von Mehl. Inaug.-Diss. Würzburg 1906.
54. Fofanow, Zeitschr. f. klin. Med. **72.**
55. Forster, Zeitschr. f. Biol. 1876.
56. Fowler, Amer. Journ. of Obstetrics 1882.
57. Freund, Biochem. Zeitschr. **16.**
58. — Jahrb. f. Kinderheilk. **48.**
59. Fuhrmann, zit. nach v. Reuß.
60. Geisendörfer, Über die Säurebildung in Mischungen von Mehl und Wasser. Inaug.-Diss. Würzburg 1904.
61. Gigon und Rosenberg, Malys Jahresberichte. **38.**
62. Grammienitzky, Ebenda. **38.**
63. Gregor, Arch. f. Kinderheilk. **29.**
64. Grimbert, zit. nach Czerny-Keller.
65. de Groot, zit. nach Kruse.
66. Grosser, Zeitschr. f. Kinderheilk. **2.** Heft 6.
67. Haacke, Arch. f. Hyg. 1902.
68. Hammarsten, zit. nach Nagao.

69. **Harden** und **Young**, zit. nach Stocklasa. (Zeitschr. f. phys. Chem. **62.**)
70. **Hecht**, Die Fäces des Säuglings. 1910.
71. — Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. z. Salzburg 1909.
72. **Hedenius**, Arch. f. Verdauungskrankh. 1902.
73. **Hefter**, Technologie d. Fette u. Öle. Berlin 1908.
74. **Helbich**, Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** Heft 7.
75. **Henneberg** und **Stohmann**, Zeitschr. f. Biol. 1885.
76. **Henoch**, Vorlesungen über Kinderkrankh. 1895.
77. **Hensay**, Münchner med. Wochenschr. 1901.
78. **Heubner** und **Rubner**, Zeitschr. f. Biol. **38.**
79. **Heubner**, Berliner klin. Wochenschr. 1895. Jahrb. f. Kinderheilk. **47.**
80. — Lehrb. d. Kinderheilk. 1911.
81. **Hoffmann**, J., Inaug.-Diss. Halle 1910.
82. **Holdefleiß**, Berichte d. landwirtschaftl. Instituts Halle. 1895.
83. v. **Hößlin**, Zeitschr. f. Biol. **54.**
84. — Zeitschr. f. Kinderheilk. Referate. **1.** 2.
85. **de Jager**, Allg. med. Zentralztg. 1898.
86. **Jacobi** in Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh. 1877.
87. — Festschrift zur 40jährigen Stiftungsfeier des deutschen Hospitals in New York 1909.
88. **Ibrahim**, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1908.
89. — Ebenda. 1911.
90. **Jacubowitsch**, Jahrb. f. Kinderheilk. **47.**
91. **Jahn**, Neues System d. Kinderkrankh. 1803.
92. **Jörg**, Handb. zum Erkennen u. Heilen d. Kinderkrankh. 1826.
93. **Keller**, Malzsuppe. Jena 1898.
94. — Zentralbl. f. inn. Med. 1899.
95. **Kellner**, Ernährung der landwirtschaftl. Nutztiere. 1906.
96. — Versuchsstationen. 1900.
97. **Klotz**, Jahrb. f. Kinderheilk. **70.**
98. — Ebenda. **78.** Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **8.** Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.**
99. — Arch. f. exper. Path. u. Pharm. (im Druck).
100. **Knieriem**, zit. nach Lohrisch 120.
101. **Kohlbrugge**, Zentralbl. f. Bakteriol. **29. 30.**
102. — Ebenda. **60.** Heft 3/4.
103. **König**, Chemie der menschl. Nahrungs- und Genußmittel. Berlin 1903/04.
104. **Korowin**, Jahrb. f. Kinderheilk. **8.**
105. **Kraus**, Allg. Wiener med. Zeitg. 1898. Nr. 10.
106. **Kruse**, Allgemeine Mikrobiologie. 1910.
107. **Kudo**, Biochem. Zeitschr. **15.**
108. **Lampé**, Zeitschr. f. phys. u. diät. Therap. 1909/10.
109. **Lang**, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **8.**
110. **Langstein** und **Meyer**, Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel 1910.
111. **Langstein**, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1909.
112. — Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** Nr. 5/6.
113. **Lebert**, Deutsche Zeitschr. f. prakt. Med. 1875.
114. **Lehmann**, K. B., Arch. f. Hyg. **19. 20.**
115. — Fr., Journ. f. Landwirtsch. 1889.
116. **Lewin**, Skandinav. Arch. f. Physiol. 1904.
117. **Lintner**, zit. nach König, Teil II.
118. **Lipetz**, Zeitschr. f. klin. Med. **56.**
119. **Lohrisch**, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels 1907.
120. — Zeitschr. f. phys. Chem. **47.**
121. **London** und **Polowzowa**, Ebenda. **49. 53. 56. 60.**
122. **Lust**, Jahrb. f. Kinderheilk. **73.**
123. **Macfadyen**, **Nencki** und **Sieber**, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1891.

124. **Magnus-Levy**, Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 27.
125. **Mallèvre**, Pflügers Arch. 1891.
126. **Marfan**, De l'allaitement artificiel. 1896.
127. **Meinert**, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Lübeck 1895.
128. **Meyer**, G., Zeitschr. f. Biol. 1871.
129. **Meyer**, L. F., Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **1.**
130. — Therap. Monatshefte 1907.
131. **Miller, Martin**, Beiträge zur chemischen Kenntnis der Weizenmehle. Inaug.-Diss. München 1909.
132. **Müller, Erich**, Pflügers Arch. 1901.
133. — Jahrb. f. Kinderheilk. **78.** Ergänzungsheft.
134. **Müller, Friedrich**, Zeitschr. f. Biol. 1884.
135. **Mohr**, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1911.
136. **Moro**, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. 1905.
137. **Nagao**, Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. **9.**
138. **Niemann**, Jahrb. f. Kinderheilk. **74.**
139. **Oppenheimer**, K., Wiener klin. Rundschau 1907.
140. — C., Zeitschr. f. phys. Chem. **41. 48.**
141. **Orgler**, Jahrb. f. Kinderheilk. **67.**
142. — Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** Nr. 7.
143. — Ergebnisse d. inn. Med. u. Kinderheilk. **2.**
144. **Pavy**, Über den Kohlehydratstoffwechsel. 1907.
145. **Passini**, Jahrb. f. Kinderheilk. **78.**
146. **Petit**, Malys Jahresberichte 1904.
147. **Pettenkofer und Ziemssen**, Handb. d. Hyg. u. Gewerbekrankh.
148. **Pfaundler**, Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. **1.** 1902. Nr. 4.
149. **Philips**, Monatsschr. f. Kinderheilk. 1907.
150. **Pohl**, Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels 1906. S. 496.
151. **Prausnitz**, Zeitschr. f. Biol. **30.** Arch. f. Hyg. **17.**
152. **Quest**, Jahrb. f. Kinderheilk. **59.**
153. **Raudnitz**, Prager med. Wochenschr. 1893.
154. v. **Reuß**, Mitteil. d. Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. zu Wien. 1910.
155. **Rieder**, Zeitschr. f. Biol. 1884.
156. **Rietschel**, Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 19.
157. **Ritter v. Rittershain**, zit. nach Vierordt und Czerny-Keller.
158. **Rodella**, Zentralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde 1908.
159. **Röhmann**, Biochemie. Berlin 1908.
160. **Rockwood**, zit. nach Cohnheim in Nagels Handbuch.
161. **Rosenfeld**, Berliner klin. Wochenschr. 1906—1908. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1907.
162. — Berliner klin. Wochenschr. 1899. Nr. 30.
163. **Rothberg und Birk**, Jahrb. f. Kinderheilk. **66.**
164. **Rotch**, Arch. of Pediatrics. **16.**
165. **Roux**, De l'emploi des Farines. Paris 1906.
166. **Rubner**, in Leydens Handb. d. Ernährungstherap.
167. — Zeitschr. f. Biol. 1879.
168. — Ebenda. 1883.
169. — Arch. f. Hyg. **66.**
170. **Rumpf und Schumm**, Zeitschr. f. Biol. **39.**
171. **Schabad**, Zeitschr. f. klin. Med. 1909/10. Jahrb. f. Kinderheilk. **72.** Monatsschr. f. Kinderheilk. **10.** Arch. f. Kinderheilk. **53.**
172. **Schade**, Bedeutung der Katalyse. 1908.
173. **Scheunert und Grimmer**, Zeitschr. f. phys. Chem. **47/48.**
174. — und **Lötsch**, Biochem. Zeitschr. **20.**
175. **Schittenhelm und Schröter**, Zeitschr. f. phys. Chem. **40.**
176. **Schloßmann**, Jahrb. f. Kinderheilk. **47.**
177. — Arch. f. Kinderheilk. **40.**

178. — und **Moro**, Zeitschr. f. Biol. **45.**
179. **Schmidt-Strasburger**, Die Fäces des Menschen. 1905.
180. **Schmidt**, Med. Klin. 1911. Nr. 9. S. 358.
181. **Schütz**, Deutsche med. Wochenschr. 1905.
182. **Schulte-Bäuminghaus**, Inaug.-Diss. Merseburg 1902.
183. **Seitz**, Grundriß d. Kinderheilk. 1894.
184. **Sick**, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1906.
185. **Sherman** und **Suclair**, Journ. of biological Chemistry. **3.**
186. **Sittler**, Die wichtigsten Bakterientypen. Würzburg 1909.
187. **Steinitz** und **Weigert**, Hofmeisters Beiträge. **6.**
188. **Stocklasa**, Zeitschr. f. phys. Chem. **62.** Arch. f. Hyg. 1904.
189. v. **Tabora**, Zeitschr. f. klin. Med. 1904.
190. **Tappeiner**, Zeitschr. f. Biol. 1884. 1888.
191. **Terrien**, Arch. de méd. des enf. 1906. 1908.
192. **Thiemich**, in Pfaundler und Schloßmanns Handbuch. 2. Aufl.
193. —, in Feer, Lehrb. d. Kinderheilk. 1911.
194. **Toerring**, Arch. f. Kinderheilk. **11.**
195. **Tunnicliffe**, Malys Jahresberichte. **36.**
196. **Uffelmann**, Kurzgefaßtes Handb. d. Kinderheilk. 1893.
197. **Unger**, Lehrb. d. Kinderkrankh. 1894.
198. **Usuki**, Jahrb. f. Kinderheilk. **72.**
199. **Variot**, La clinique infantile. 1907.
200. **Vierordt**, in Gerhardts Handb. d. Kinderkrankh.
201. **Vogt**, Monatsschr. f. Kinderheilk. **8.** Nr. 11.
202. **Voit**, in Hermanns Handb. d. Physiol. **6.** 1. Teil.
203. **Völtz** und **Yakuwa**, Malys Jahresberichte. **39.**
204. **Weigert**, Jahrb. f. Kinderheilk. **61. 65.**
205. — Monatsschr. f. Kinderheilk. **9.** Berliner klin. Wochenschr. 1909. Nr. 21.
206. **Weiser**, Pflügers Arch. **98.**
207. **Weiske**, Journ. f. Landwirtsch. 1889.
208. — Versuchsstationen. **48.**
209. — und **Flechsig**, Zeitschr. f. Biol. 1886.
210. v. **Wolff**, Landwirtschaftl. Jahrbücher 1887.
211. **Wolff**, B., Beiträge zur Kenntnis der Schrotmehlgärung. Inaug.-Diss. Würzburg 1894.
212. **Wohlgemuth**, Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 5.
213. **Zweifel**, Ätiologie, Prophylaxis u. Therapie d. Rachitis. 1900.
214. —, Untersuchungen über den Verdauungsapparat. 1874.
215. **Zuntz**, Pflügers Arch. **49.** 1891.
216. **Zybell**, Verhandl. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Karlsruhe 1911.

„Die Empfehlung von Cerealien erstreckt sich über Jahrtausende.
Es ist der Fluch der Kinder gewesen, daß sie oft Mütter hatten, welche sie bis auf den heutigen Tag mit stärkemehlhaltigen Substanzen, ausschließlich gegeben, zu Tode fütterten."
(Jacobi-New York 1909.)

I. Geschichte des Problems der Ernährung mit Mehlen.

Bei der Ernährung von Säuglingen und jüngeren Kindern hat man von altersher ausgiebigen Gebrauch von den Getreidemehlen gemacht. Die Ansichten der Kinderärzte in dieser Frage wechselten, man möchte sagen, wie die Mode. Jahn[91]) (1803) bekennt sich als Freund amylaceenhaltiger Beikost. Ist die natürliche Ernährung unmöglich, so muß der Neugeborene mit süßer Molke oder Reis-Gerstenwasser oder Milch-

wasser (1 Teil Milch, 2—3 Teile Wasser) ernährt werden. „Eine Art der Erziehung, die ungemein viel Fleiß, Sorgfalt, Reinlichkeit und Gewandtheit erfordert.“ Schwierig ist die Ausmittelung der angemessenen Nahrung, „das größte Kunststück: sie gehörig beizubringen“. „Nach den ersten 8—14 Tagen muß außer der flüssigen auch eine etwas festere Nahrung beigebracht werden.“ Jahn empfiehlt hierzu einen dünnen, ausgepreßten, aufgekochten Zwiebackwasserbrei mit Zucker.

Schon 1826 wettert dagegen Jörg[92]), Hofrat und Ordinarius für Geburtshilfe in Leipzig — im Hinblick auf Zweifel eine interessante Reminiszenz — energisch gegen die Zwiebackfütterung, da Bau und Funktion des Darmkanals die jungen Säuglinge dazu noch nicht befähige. In den ersten 4—6 Monaten darf jedenfalls keine mehlhaltige Nahrung gegeben werden, wenn es gilt, ein Kind künstlich großzuziehen.

Der Protest Jörgs scheint wirkungslos verhallt zu sein, denn die Mehlpäppelei der Säuglinge des 19. Jahrhunderts ist ja bekannt. Man dachte durch Zusatz von Mehl zur Milch die Gerinnung im Magen zu einer feinflockigen, der Frauenmilch ähnlichen, zu gestalten. Andererseits glaubte man den Ausfall des Nährwertes der Kuhmilch infolge der Wasserverdünnung durch Addition eines Kohlehydrates korrigieren zu müssen. Es kam dann jene Zeit, da die Nahrungsmittelindustrie sich dieses pekuniär lohnenden Gebietes annahm und uns die Kindermehle bescherte, wofür sich eine leider größtenteils kritiklose Ärzteschaft bereitwillig als Vorspann mißbrauchen ließ.

In seiner lebhaften Art schildert uns Jacobi[86]) diese traurige Epoche, da ein Kindermehl nach dem anderen, eines immer besser als das andere, mit hochtrabenderem Namen, mit physiologisch-chemischem Mäntelchen verbrämt, mit immer aufdringlicherer Reklame, den Markt der praktischen Ernährungslehre betrat. Als sich um die Namen Nestlés und Kufekes ein Heiligenschein wob.

Ein Beispiel für die Naivität, mit der man damals die Kindermehle usw. in die medizinische Literatur einführte, ist der bereits 1877 von Jacobi so boshaft kritisierte Artikel des Geheimrates und Professors Lebert[113]). Dieser Autor verkündete, daß „ein trefflicher deutscher Chemiker, Nestlé in Vevey in der Schweiz“, das „Rätsel gelöst“ habe, ein haltbares Milchpulver zu erfinden und druckt vertrauensvoll die ihm vom „sorgsamen Chemiker der Fabrik mit Einwilligung des Herrn Nestlé“ in die Hand gedrückten Analysen ab.

Es wurden übrigens nicht nur Deutschland, sondern alle Kulturländer der alten und neuen Welt mit diesen Kindermehlen, Nährpulvern, Milchmehlpräparaten usw. überschwemmt, die, wie Jacobi mit bitterem Sarkasmus bemerkt „von Neugeborenen, Erwachsenen, Gesunden, Kranken und Genesenden mit gleichem Vorteil für den Verkäufer genommen werden können“.

Die Reaktion sollte nicht ausbleiben. Man erinnerte sich der schon länger zurückliegenden Untersuchungen von Bidder und Schmidt[15]), legte ferner den neueren Studien von Ritter[157]), von Korowin[104]) und Zweifel[214]) große Bedeutung bei und kam zu dem Schluß, daß

die diastasierende Fermentfunktion beim jungen Säugling rückständig sei, obwohl bereits damals einige Gegenstimmen laut wurden.

Bidder und Schmidt stellten fest, daß die sofortige Saccharifizierung von Stärke durch Mundspeichel beim Erwachsenen wenige Sekunden, beim 4 monatigen Säugling dagegen 1 Stunde auf sich warten ließ.

Ritter v. Rittershain vermißte Rhodankalium während der ersten 6 Lebensmonate und hielt es für erwiesen, „daß in den ersten 6 Wochen, gewiß jedoch meist noch länger hinaus, keine saccharifizierende Wirkung des Mundsekretes beim Kinde nachgewiesen werden könne". Korowin fand das Pankreas während des ersten Lebensmonates völlig amylolytisch unwirksam. Erst in späteren Monaten begann es saccharifizierende Fähigkeiten zu erlangen. Zweifels Untersuchungen ergaben ebenfalls eine subnormale Funktion des diastatischen Fermentapparates bei jungen Säuglingen.

Alles in allem also eine eklatante Abhängigkeit dieser Funktion vom Alter, was auch Vierordt[210]) veranlaßte, sich „gegen die Verwendung von Stärkemehl bei der künstlichen Ernährung im ersten Kindesalter" auszusprechen. Diese Untersuchungen, die nach damaligen Begriffen als exakt gelten mußten, fanden ein dankbares Gelehrtenpublikum. Es spielte sich im kleinen pädiatrischen Staate eine Revolution ab, und die Begeisterung der Gironde pour les principes immortels de 1789 konnte einst nicht ehrlicher gewesen sein, als der Feuereifer, mit dem der jahrzehntelang heruntergeschluckte Groll der Pädiater gegen alles, was Mehl hieß, jetzt losbrach. Es kam eine Periode, da jeder Mehlzusatz zur Säuglingsnahrung als entbehrlich, ja als kunstwidrig hingestellt wurde, obwohl die Mehlfabrikanten alsbald den neueren Anschauungen Rechnung trugen und aufgeschlossene Mehlpräparate auf den Markt brachten.

Die führenden Pädiater jener Zeit gingen in der Ablehnung der Mehlzulage teilweise sehr weit. Henoch[76]) warnte davor, vor der 10. Woche amylaceenhaltige Nahrung zu verabreichen, weil „die Speichelsekretion zu geringfügig" sei. Unger[197]) exponiert sich 1894 in folgender Weise: „Der Übelstand, der allen hierhergehörigen Präparaten („Kindermehlen und Dextrinen, einschließlich der seinerzeit hochgeschätzten Liebigsuppe") anhaftet, liegt in ihrem Gehalt an Stärkemehl, in ihrer Unverdaulichkeit durch die Verdauungssäfte des Säuglings, respektive in der noch mangelnden oder unvollkommen funktionierenden Tätigkeit der Speicheldrüsen vor dem ersten Halbjahr. Die Zufuhr einer mehlhaltigen Nahrung innerhalb dieser Altersperiode . . . muß demnach als direkt schädlich bezeichnet werden."

Uffelmann[196]) äußert sich nicht weniger entschieden. „Da dieses (id est Amylum) von Säuglingen der ersten 10—12 Wochen nur in sehr geringen Mengen, selbst von Säuglingen des zweiten und dritten Lebensquartals nicht rasch und vollstandig verdaut wird, das unverdaute Amylum aber leicht einer sauren Gärung anheimfällt, so darf kein Kind Zubereitungen aus Kindermehlen bekommen, ehe es nicht mindestens in den 10. Monat eingetreten ist, ja es ist dringend geraten, Kindermehle,

wenn überhaupt, nicht vor Beginn des zweiten Jahres zu verabfolgen." Seitz[183]) rät den Zahndurchtritt abzuwarten und erst gegen Ende des dritten Lebensquartals Mehle zu verfüttern. Biedert[16]) warnt ebenfalls, „Stoffe, die erst noch der Zuckerung durch den Speichel bedürfen, stärkehaltige, mehlige Substanzen, vor dem Zahndurchbruch, oder wenn, dann nur spärlich zu geben." „Solche Farinacea, die vorzugsweise Stärkemehl in sehr hohem Prozentsatz enthalten, wie Kartoffeln, Mais, Reis, Arrow-root müssen natürlich vermieden werden." (Jacobi[86]).

Marfan[126]): „Jusqu'au 10ième mois, le lait doit être la seule nourriture de l'enfant. On peut commencer à donner une bouillie à cet âge lorsque le nourrisson est sain . . . et possède au moins 4 incisives. Dans les cas contraires il vaut mieux attendre jusqu'au 12ième ou 14ième mois." Als Amylaceen, die man zur Beikost unter dieser strengen Indikation verwenden soll, erwähnt Marfan Weizen, Brot, Racahout, Arrow-root.

Man warf der frühzeitigen Ernährung mit Amylaceen ferner die Entstehung von Anämie vor, wobei man sich besonders auf Beobachtungen von Demme berief, die keineswegs kritisch einwandfrei waren (Gregor[63]).

Eine seltene Einigkeit vereinte also in diesem Punkte und zu dieser Zeit die führenden Pädiater. „Aus diesen Tatsachen hat dann die Kinderheilkunde den richtigen Schluß gezogen, für die Kinder der ersten Lebenswochen die Einführung stärkehaltiger Kohlehydrate zu untersagen, da dieselben eben nicht verdaut werden können. Dieser Satz war ein unangefochtenes Gemeingut der wissenschaftlichen Pädiatrie geworden" (Schloßmann[76]).

Als dann die Ära der dextrinisierten Kindermehle anbrach, räumte man diesen eine gewisse Sonderstellung ein: während „gewöhnliche Mehle unter allen Umständen von jedem denkenden Arzte als zur Ernährung des Säuglings vor Ablauf des ersten Halbjahres des Kindes als ungeeignet erklärt" wurden, durften Kufekemehlsuppen schon an Neugeborene verabreicht werden (Kraus[105]), Drews[39]).

Die Empirie dagegen ließ sich von den theoretisierenden wissenschaftlichen Zeit- und Modeströmungen nur bis zu einem gewissen Grade beeinflussen. Der Volksbrauch hielt zäh fest am Getreidemehl, denn das Gedeihen zahlreicher Säuglinge bei diesem Zusatz zur Milchnahrung bewies die Zweckmäßigkeit desselben.

Es dauerte daher auch nicht lange, und es kam wieder Leben und Unruhe in den stillen Karpfenteich. Heubner[79]) und Carstens[28]) wiesen nach, daß sogar atrophische Säuglinge Amylaceen hervorragend zu verdauen vermochten. Bei einem Versuchskind von Carstens, das etwa 13 Stunden nach der Aufnahme von 22,5 Reismehl starb, wurden 14,8 wiedergefunden. Selbst der moribunde Atrophiker hatte also noch 34,2 Proz. Mehl abgebaut. Heubner begründet seine Studien über die Mehlverdauung folgendermaßen: „Es war jedem Arzte längst geläufig, daß schon junge Säuglinge oft genug Mehl verdauen können. Wir wollten versuchen, den Widerspruch zwischen der praktischen Erfahrung und den traditionellen Darstellungen der pädiatrischen Lehrbücher, die . . .

auch mit den neuen Lehren der Physiologen nicht mehr sich deckten, aufzuhellen."

Seit jenen Tagen ist dann das Mehlproblem nicht zur Ruhe gekommen — wenn auch zu keinem Abschluß. Ich erwähne hier nur die ausgedehnten Untersuchungen der Breslauer Schule Czernys, durch die zum ersten Male strikte Indikationen für die Korrektur der Nahrung durch Mehl aufgestellt wurden und die Bedeutung des Mehles in der Pathologie der Ernährung zu erforschen begonnen wurde. Damit war jedoch der verheißungsvolle Anlauf zur Lösung des Mehlproblems zum Stillstand gekommen, das Interesse wandte sich anderen Gegenständen zu, zumal die Differenzen in den Anschauungen zu stark aufeinander prallten,

Escherich lehrte, daß die Menge der vergorenen Kohlehydrate kaum für die Stoffwechselbilanz in Betracht käme. Schloßmann dagegen trat für eine sehr weitgehende Vergärung des Mehles ein. Die Frage nach dem Schicksal des Mehls im Säuglingsdarm blieb eine offene. Man hatte sich zwar auf eine Theorie des Mehlabbaues geeinigt, diese war aber weit entfernt davon, befriedigend genannt werden zu dürfen. Man nahm an, daß die Wirkung der Mehle im Stoffhaushalt der des Zuckers gleichzusetzen sei. Diese Anschauung ließ manche Punkte unerklärt, z. B. die Differenz der Wirkung von nativen Zuckerarten einerseits, Mehl andererseits. Wenn Mehl für den Organismus nichts anderes als Zucker bedeutete, mußte man bei Ersatz des Mehles durch Zucker logischerweise die gleichen Ernährungsresultate erwarten. Der klinische Erfolg sprach aber eindringlich gegen diese Ersatzversuche. Man behalf sich daher mit der Annahme, daß eben der langsame Abbau der Getreidemehle im Organismus über lösliche Stärke, Dextrine, Doppelzucker usw. unbedingt nötig sei.

Ein weiterer wunder Punkt war die Tatsache, daß ein durch einseitige Mehlfütterung entstehendes wohlbekanntes Krankheitsbild beim Säugling — der Mehlnährschaden Czernys — klinisch ganz anders verläuft als die Schädigung durch einseitige Ernährung mit Zucker.

Auch die Annahme, die nach der Entdeckung der überraschend hohen Toleranz des Säuglings für die Maltose nahe lag, daß nämlich die Mehlabbauprodukte möglicherweise in dieser Phase zur Resorption gelangen dürften, erwies sich als wenig wahrscheinlich, nachdem Usuki[198]) gezeigt hatte, daß die bekannte günstige Wirkung des Malzextraktes nicht mit derjenigen der Maltose zu identifizieren sei.

Es muß ferner auffallen, worauf Keller[93]) zuerst hingewiesen hat, daß Malzextraktzusatz zur Milch schlechtere Ernährungserfolge zeitigte. als die gleichzeitige Verwendung von Weizenmehl und Malz. Durchfälle, die bei Zusatz von Malz zur Milch auftraten, blieben nach Addierung des Weizenmehles zur Milch-Malzmischung nunmehr aus. An der Unmöglichheit, diese Tatsache befriedigend zu erklären, zeigte sich die Insuffizienz der Zuckertheorie am schlagendsten.

Ich erinnere endlich noch an die Seltenheit einer Glykosurie ex amylo im Gegensatz zu der ex saccharo.

Diese zahlreichen Unstimmigkeiten ermutigten nicht dazu, das Mehlproblem weiter in dieser Richtung auszubauen. Es schien im Gegenteil aussichtsreicher, die Wirkung der beim Mehlabbau auftretenden Gärungssäuren — die man bisher teils als Luxuskonsumption, teils als Reize für die Darmperistaltik betrachtet hatte — näher zu studieren. Nachdem Biernacki[18]) am Hund auf die Bedeutung der sauren Reaktion der Nahrung für bestimmte Teilgebiete des Stoffwechsels hingewiesen hatte, konnte ich[97]) am Säugling den Einfluß der oral gegebenen Milchsäure auf den organischen und anorganischen Stoffumsatz feststellen. Damit war dargetan, daß die Gärungssäuren Relationen zum Stoffwechsel haben mußten und daß das Mehlproblem verdiente, von diesem Gesichtspunkte aus erforscht zu werden.

II. Allgemeine Biochemie der Mehle.

Das Studium dieser Frage wurde dadurch unvorhergesehenerweise kompliziert, daß die ersten Untersuchungen über den Abbau der Mehle am Phlorizinhungerhund eine Differenz der verschiedenen Mehle untereinander ergaben. Es galt daher, erst in dieser Hinsicht Klarheit zu schaffen und dann wieder auf das Grundproblem zurückzukommen.

Beim phlorizindiabetischen Hunde vermag Weizen die Fettleber zu verhindern, kommt also im wesentlichen als Zuckerstufe zur Resorption (glykogener Weg). Hafer dagegen führt zur Leberverfettung, gelangt demnach als Kohlehydratsäure zu Resorption (aglykogener Weg).

Die Basis für diese Anschauungen liegt in den Versuchen Rosenfelds[161]) über die Oxydationswege des Zuckers. Oral gegebene Dextrose vermag die Phlorizinfettleber zu verhüten, die nächsten Abbauprodukte der Dextrose: Glykonsäure, Glykosamin, Zuckersäure dagegen nicht, sie führen also nicht zu Glykogenbildung in der Leber. Der per os gegebene Zucker geht daher nach Rosenfeld den hepatischen, glykogenen Weg. Die Kohlehydratsäuren den anhepatischen, aglykogenen Weg.

In diesen fundamentalen Unterschieden glaubte ich den Schlüssel zur Erklärung der verschiedenartigen Wirkung der Amylaceen, besonders der Haferkur bei Diabetes gefunden zu haben*). Weizenmehl, das als Zucker in den intermediären Stoffwechsel eintritt, muß die Glykosurie vermehren, Hafermehl dagegen setzt die Glykosurie herab und wird vom Diabetiker toleriert, weil dieser die ihm dargebotene aufgespaltene Dextrose zu verwerten vermag. Ich[98]) habe ferner die klinisch-empirisch am diabetischen Menschen festgestellte therapeutische Skala der Amylaceen: Weizen, Roggen, Gerste, Hafer, sowohl experimentell am Phlorizinhungerhund, als auch mittels aerober Vergärungsversuche sicherstellen können.

Einwände gegen die experimentellen Grundlagen dieser Theorie hat Mohr[135]) gemacht. Sie treffen aber den Kern des Problems nicht.

---

*) Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 37.

Nach Mohr ist die Leberverfettung bei der Rosenfeldschen Methode als Kombination von Degeneration und Infiltration nicht geeignet, zur Entscheidung des Problems. Außerdem fand Mohr bei Hafermehlverfütterung Glykogenlebern*).

Wenn man die Versuchstechnik Rosenfelds nicht strikt innehält, bekommt man naturgemäß Glykogenlebern. Sobald die Dosis des Versuchsmaterials ihr Optimum überschreitet**), muß Glykogenbildung eintreten. Es ist ja auch klar, daß bei der ununterbrochenen Endosmose im Darmlumen, besonders bei Verfütterung großer Hafermehlquanten, auch gewisse Mengen Mehl in den verschiedenen Anfangsstadien der Depolymerisation resorbiert werden müssen, als Maltose, Isomaltose, Dextrose, und so auf den hepatischen Weg gedrängt werden.

Im übrigen ist die Rosenfeldsche Methode eine quantitative; die Qualität des extrahierten Leberfettes ist eine Nebenfrage. Wenn also nach Weizenmehlfütterung 12 Proz. Fett, nach Hafermehl 43 Proz. extrahiert werden, so beweist das die Differenz beider Mehle wohl deutlich genug.

Baumgarten und Grund[9]) haben mit Hafermehl keine Leberverfettung erreichen können. Gegen ihre Versuche habe ich einzuwenden, daß ich Analysen des Muskelfettgehaltes vermisse. Wenn der Versuchshund fettarm ist, kann keine Verfettung zustande kommen.

Ferner spielt die Kost, bei der die Versuchshunde vorher gehalten werden, eine ausschlaggebende Rolle. Werden die Tiere vorwiegend mit Fleisch gefüttert, dann verfügen sie über eine exquisit proteolytische Darmflora und vermögen das Hafermehl nicht energisch zu vergären. Auf alle diese und weitere versuchstechnische Punkte bin ich an anderer Stelle eingehend eingegangen[99]). Ich habe gleichfalls noch kürzlich 2 Versuche mit reiner Haferstärke angestellt und in beiden Fällen starke Verfettung erhalten. Dieser Befund spricht für die Anschauung Magnus-Levys[124]), der in der Haferstärke das wirksame Prinzip der Haferkur sieht. Meine Versuche über den differenten Abbau von Haferstärke und Weizenstärke bei künstlicher Pepsin-Salzsäureverdauung bestätigen ebenfalls die Auffassung Magnus-Levys. Im Gegensatz zu diesen Befunden leugnen Baumgarten und Grund auch die Spezifität der Haferstärke. Es spricht jedoch ein so großes Tatsachenmaterial für die biochemische Differenz der einzelnen Stärkemehle, daß die wenigen Versuche von Baumgarten und Grund meines Erachtens nicht vermögen, die Anschauungen Magnus-Levys zu erschüttern.

Beim weiteren Ausbau der Studien über Mehlabbau fand ich ferner, daß die Darmflora für den Ablauf des Mehlabbaus von ganz hervorragender Bedeutung ist. Es gelingt, durch systematische Einwirkung auf die Darmflora mittels bestimmter Diätformen die Zusammensetzung der Darmmikroben so zu beeinflussen, daß der normale Mehlabbau direkt umgekehrt werden kann. Im Abschnitt V, spezieller Teil, habe ich dies genauer auseinandergesetzt und verweise auf die dortigen Ausführungen.

Ich konnte ferner feststellen, daß Weizenmehl schwerer enzymatisch abbaubar ist als Hafer. Der diastatische Abbau führt beim Weizen zu weniger starker Maltosebildung als beim Hafer. Weizenmehl ist auch bakteriell schwerer zersetzbar als Hafermehl. Stets liefert Hafer eine größere austitrierbare Acidität als Weizen.

Die schon am Phlorizinhund gefundene Skala der Amylaceen Weizen, Roggen, Gerste, Hafer ließ sich ferner sowohl durch das Studium der Jodreaktion beim diastatischen Abbau (Nagao[137]), als auch

---

*) Falta konstatierte dagegen beim pankreasdiabetischen mit Hafer gefütterten Hunde eine Fettleber!

**) Rosenfeld, Verhandlungen d. Kongresses f. innere Medizin, Wiesbaden 1907.

weiterhin beim kombinierten diastatischen und bakteriellen Abbau mittels Feststellung der Säurebildung bestätigen.

Über spontane Mehlsäuerung liegen, wie mir später bekannt wurde, nur die Versuche der Lehmannschen Schule und eine in Königs Handbuch referierte italienische Arbeit von Scala vor (König, Teil I, Seite 1488).

Die Untersuchungen Scalas beziehen sich leider nur auf Weizenmehl (und Maismehl). Scala überließ Weizenmehl bei Zimmertemperatur der spontanen Säuerung und bestimmte dann Säuregehalt und einzelne organische und anorganische Bestandteile in Intervallen.

I. Weizenmehl.

	Säuregehalt in Proz. (Titration mit N/10 KOH, als Milchsäure berechnet).			
	I	II	III	IV
Normal	0,3	0,36	0,46	0,27
Nach 2 Monaten	0,76	0,53	1,08	1,1
„ 5 „	alk.	alk.	alk.	alk.

II. Mehlhaltige Weizenkleie.

Normal	1,4
Nach 2 Monaten	alk.
„ 5 „	alk.

III. Feine Weizenkleie.

Normal	1,01
Nach 2 Monaten	2,22
„ 5 „	alk.

IV. Grobe Kleie.

Normal	0,4
Nach 2 Monaten	alk.
„ 5 „	alk.

Im allgemeinen hört die Säurebildung (Milchsäure) bei 0,7 Proz. auf, sie geht weiter, wenn andersartige Gärungen Platz greifen, kommt aber über 2,22 Proz. nicht heraus.

Aus vergleichenden Untersuchungen Geisendörfers[60]) geht hervor, daß Roggenmehl zu stärkerer spontaner Säurebildung neigt als Weizenmehl, daß grobes Weizenmehl feines Weizenmehl, grobes Roggenmehl feines Roggenmehl in der Acidifikation übertrifft. Ferner bildet Mehl um so mehr Säure, je kleiehaltiger es ist.

Ich[98]) habe, von anderen Gesichtspunkten ausgehend als die vorstehend zitierten Autoren, das Säurebildungsvermögen der Getreidemehle bei artefizieller Infizierung mit Gärungserregern untersucht und festgestellt, daß die Säureproduktion ceteris paribus bei den Mehlen durch eine ganz bestimmte Gesetzmäßigkeit charakterisiert ist: am schwächsten säuert Weizen, stärker Roggen, noch mehr Säure liefert Gerste und an der Spitze steht Hafer.

Je 1,0 Dextrose äquivalente Teile Weizen, Roggen, Gerste, Haferstärke lieferten mit Bact. lact. aerogenes nach 12 bzw. 30 Stunden folgende Säuremengen:

Weizen	2,8	+ 6,3
Roggen	5,8	+ 12,1
Gerste	6,7	+ 14,4
Hafer	7,5	+ 15,5 (Versuch 19).

Bei Infektion mit Milchsäurebacillen (Bac. bulgarus) nach 11 Stunden bzw. 36 Stunden:

Weizen	5,9	+ 10,0
Roggen	6,5	+ 17,5
Gerste	8,8	+ 22,2
Hafer	9,0	+ 30,6 (Versuch 25).

Die Säurebildung wird ferner beim Hafer, wie ich nachweisen konnte, durch Mineralzusatz stärker vermehrt als beim Weizen, und zwar erweisen sich von den zahlreichen daraufhin untersuchten Salzen in erster Linie die Phosphate in der Kombination mit Kalium und Calcium und dann das Calciumlaktat als kräftige Aktivatoren beim Hafer; beim Weizen ist die Wirkung schwächer und unregelmäßig.

Von Schade[172]) wurde noch kürzlich die Vermutung ausgesprochen, daß möglicherweise Beziehungen des Kohlehydratstoffwechsels zum Fluor bestünden. Er machte auf die aktivierende Rolle des Fluors bei enzymatischen Prozessen aufmerksam und sprach die Vermutung aus, ob nicht auch dieses Halogen bei der Noordenschen Haferkur eine Rolle spiele, da die Samenkörner der Gramineen es in wechselnder Menge enthielten.

Ich konnte dagegen feststellen, daß dem Fluor, wenigstens soweit die aerobe Vergärung mit Saccharolyten in Frage kommt, nicht die supponierte Bedeutung beizumessen ist. (Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. Nr. 6.)

Außerordentlich interessant ist die geradezu frappante Differenz beider Amylaceen bei der Vergärung mit Hefe.

Von vielen diesbezüglichen Versuchen, die allesamt zum gleichen Resultate führten, gebe ich den folgenden ausführlich wieder:

5,25 Weizenstärke } = 5,0 Dextrose.
5,40 Haferstärke }

Zusatz von 25 ccm Pankreasextrakt und 100 ccm Hefeaufschwemmung:

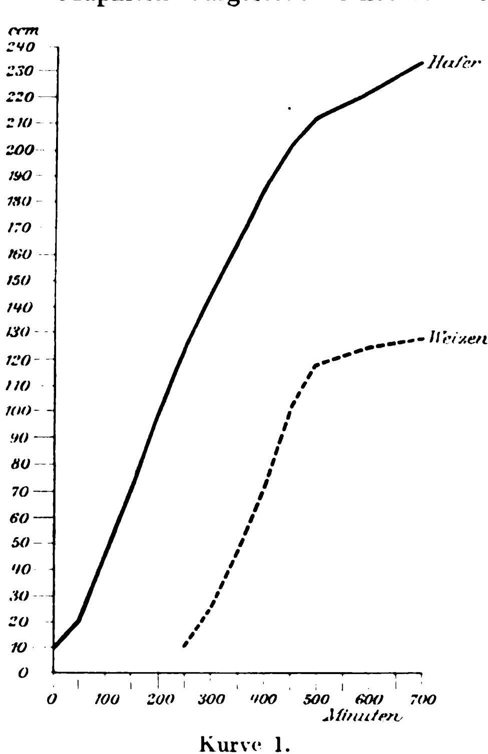
Beobachtungszeit in Minuten	Gebildete CO_2 in ccm: Weizen	Hafer
0—50	0	20
50—100	0	+ 26
100—150	0	+ 24
150—200	0	+ 30
200—250	10	+ 24
250—300	+ 15	+ 22
300—350	+ 21	+ 19
350—400	+ 24	+ 23
400—450	+ 32	+ 14
450—500	+ 15	+ 11
500—600	+ 7	+ 9
600—700	+ 3	+ 12
Summe	127	234

Die Acidität der Weizen- und Haferprobe war gleichfalls different. Sie betrug

beim Weizen 67 ccm $^n/_{10}$ NaOH
„ Hafer 72 „ „ „
(Monatsschr. f. Kinderheilk. **10**. Nr. 6.)

Das Ergebnis derartiger Gärungsversuche mit Hefe war stets das gleiche: schnelle und hochgradige Kohlensäureentwicklung beim Hafer, langsamere und schwächere beim Weizen.

Graphisch dargestellt verlief die CO_2-Bildung in folgender Kurve:



Kurve 1.

Dieser Kurvenverlauf ist absolut typisch. Die Schnelligkeit der CO_2-Entwicklung einerseits, die Maximalausbeute andererseits schwankt und muß schwanken, denn sie unterliegt unbestimmten Einwirkungen: erstens der Menge des diastatischen Fermentes und seiner jeweiligen diastatischen Kraft, ferner der Virulenz und Menge der Hefe und endlich der Intensität der vorherigen Verkleisterung der Stärke. Mögen aber diese Faktoren im einzelnen Fall auch noch so sehr differieren, die erhaltenen Resultate sind beim Weizen und Hafer so gesetzmäßig, daß der Unterschied stets auf den ersten Blick kenntlich wird. Das gleiche gilt von der austitrierten Acidität. Sie schwankt innerhalb derselben Grenzen wie die gebildete Kohlensäuremenge. Es findet sich aber stets die größere Acidität beim Hafer.

Dieser Befund ist ein weiterer wichtiger Beweis für die weitgehende Differenz beider Stärkekohlehydrate in chemischer und physikalischer Beziehung.

Weizenmehl enthält mehr Gesamtkohlehydrat als Hafer und ebenfalls mehr vorgebildete Glykose. T r o t z d e m a l s o d i e E n t w i c k l u n g s b e d i n g u n g e n s o w o h l f ü r s a c c h a r o p h i l e M i k r o b e n a l s f ü r G ä r u n g s h e f e b e i m W e i z e n t h e o r e t i s c h v i e l g ü n s t i g e r l i e g e n, l e h r t d a s E x p e r i m e n t d a s G e g e n t e i l.

Man will in der Lehre vom Diabetes die Differenzen in der Ausnützung der beiden Mehle, die ihren Ausdruck findet in der höheren

Harnzuckerquote beim Weizenmehl, mit dem größeren Gehalt dieses Mehles an löslichem Kohlehydrat erklären[23]). Die obigen Versuche beweisen aber, daß nicht nur die chemischen Verhältnisse ausschlaggebend sind, sondern daß die physikalische Konfiguration, die schwere Aufschließbarkeit des Weizenstärkekohlehydrates die Hauptrolle spielt.

Merkwürdig ist weiterhin das Verhalten beider Mehle, wenn die Hefegärung durch Zusatz von Mineralsalzen beeinflußt wird. Hier sind die Resultate nicht die gleichen, wie bei der aeroben Vergärung mit Säurebildnern und Mineralzusatz, über die ich soeben berichtet habe.

Beim Weizen wird die Kohlensäurebildung schwach gesteigert durch Kaliumphosphat, stärker durch Calciumphosphat, am stärksten durch Calciumlaktat.

Beim Hafer vermehrt Kaliumphosphat die CO_2-Entwicklung nicht; Calciumphosphat und Calciumlaktat steigern sie dagegen kräftig.

Zu erklären ist diese merkwürdige Differenz wahrscheinlich durch die Bildung eines Zwischenkörpers beim Weizenabbau, des Hexosephosphates (Harden und Young[69]), das beim Hafer nicht auftritt, da hier der Abbau über die Zuckerstufe rapide verläuft.

Von weiteren Differenzen beider Mehle erwähne ich das entgegengesetzte Verhalten gegenüber Verdauungsversuchen mit peptischen und tryptischen Fermenten. (Noch nicht publiziert.) Die Proteolyse verläuft beim Weizenmehl schneller als beim Hafermehl. Hier scheint also die bisher lückenlose Gesetzmäßigkeit des Systems unterbrochen. Aber nur scheinbar, denn läßt man die entsprechenden Stärken verdauen, dann zeigt sich das umgekehrte Verhalten, d. h. Haferstärke wird schneller proteolysiert als Weizenstärke. ein wichtiger Beweis für die Artspezifizität des Stärkekohlehydrates.

Die Verkleisterungstemperatur der einzelnen Stärken differiert ebenfalls und ist naturgemäß von der physikalischen Struktur abhängig.

Deutliches Quellen zeigt sich bei

Weizenstärke	bei	50° (C.)
Roggenstärke	„	45°
Gerstenstärke	„	37,5°

Vollkommen verkleistert ist

Weizenstärke	bei	67,5°
Roggenstärke	„	55°
Gerstenstärke	„	62,5°

Nach Lintner[117]) gelingt die vollständige Verkleisterung der Stärkearten allerdings erst bei 75—80°.

Lintner stellte fest, wieviel von je 100 Teilen Stärketrockensubstanz bei verschiedenen Temperaturen durch Diastase aufgespalten war:

	Bei 50°	55°	60°	65°
Weizenstärke	0 Proz.	62,23 Proz.	91,1 Proz.	94,6 Proz.
Gerstenstärke	12,13 „	53,3 „	92,8 „	96,24 „
Kartoffelstärke	0 „	5,03 „	52,7 „	90,34 „
Reisstärke	6,6 „	9,7 „	19,7 „	31,14 „

Aus dieser Tabelle geht hervor, wie außerordentlich schwer Reis- und Kartoffelstärke diastatisch abbaubar sind. Eine erhebliche Diastasierung beginnt erst bei Temperaturgraden nahe der Verkleisterungstemperatur.

So mangelhaft bisher also dieses Teilgebiet der Mehlbiochemie auch wissenschaftlich angegangen sein mag, so ist doch auch hier die charakteristische Differenz der Stärkearten angedeutet.

Es ist nicht zu bezweifeln, daß die Reihe der Unterschiede zwischen Hafer- und Weizenmehl durch weitere Studien noch vervollständigt werden wird. Die physikalisch-chemische Seite dieser Frage ist überhaupt noch nicht wissenschaftlich studiert.

Es muß freilich zugegeben werden, daß bis jetzt die Erforschung der Differenzen zwischen den Mehlen für das zur Rede stehende Problem: die Mehlwirkung beim Säugling oder überhaupt beim menschlichen Organismus zu erklären, nichts Wesentliches beigesteuert hat.

Bislang hat die Kinderärzte nichts gezwungen, eine weitgehende Differenz im Ernährungseffekt einzelner Mehle anzunehmen. Demgemäß finden wir bei Czerny-Keller[30]) noch die Angabe, daß es gleichgültig sei, welches Mehl man zur Herstellung von Milch-Mehlsuppe verwende. Die Bevorzugung eines Mehles vor einem anderen sei nicht gerechtfertigt. Nur Jacobi[86]) hat vor vielen Jahren die Ansicht geäußert, daß Gersten- und Hafermehl differente Wirkungen zeigten: Gerstenmehl solle obstipieren, Hafermehl leicht abführen*).

Nach allem, was wir über die Mehle bisher wissen, hat man dieser Auffassung skeptisch gegenüberzustehen, denn beide Mehle sind hinsichtlich ihres Stärkekohlehydrates sehr nahe verwandt. Nur im Fettgehalt weisen sie allerdings sehr weitgehende Unterschiede auf. Klinisch eingehend nachgeprüft ist die Frage wohl noch nicht.

Jacobis Stimme ist verhallt, ohne Echo zu finden. Es erscheint auch heute noch vollkommen gleichgültig, ob man einen Säugling mit Weizen-, Gersten- oder Hafermehl ernährt. Wenn die Indikation zu einer Korrektur der Nahrung durch Mehlzusatz richtig war, dann tritt der Erfolg bei jedem beliebigen Mehle ein. Folglich sind die Mehle gleichwertig (Czerny-Keller).

Die Tatsache ist richtig, der daraus gezogene Schluß aber anfechtbar. Es muß bedacht werden, wie verschwindend klein die Quantitäten Mehl sind, die man in der Säuglingsernährung verwendet. 25 g pro Tag sind bei jungen Säuglingen schon viel; auch älteren werden mehr als 50 g pro Tag kaum je zugeführt werden. Diese geringen Quantitäten vermögen — noch dazu in Korrelation mit den anderen

---

*) Nach Roux[165]), sollen Gerstenmehlsuppen dagegen abführend wirken.

Bestandteilen der Nahrung — keine spezifischen Wirkungen zu äußern, wenigstens liegen sie nicht so klar zutage, daß wir sie grob klinisch wahrnehmen können. Erst wenn das Mehl den Hauptbestandteil der Nahrung ausmacht, wird die Reaktion auf das jeweilig verwendete Stärkekohlehydrat prägnanter in Erscheinung treten, und es werden schließlich bei genügend hoher Dosierung sich Effekte zeigen, wie sie vom Erwachsenen her gelegentlich der Haferkur wohlbekannt sind. Es wurden auch bereits für verschiedene Getreidemehle beim Erwachsenen durch Stoffwechseluntersuchungen Differenzen in der physiologischen Wirkung sichergestellt. Unsere eigenen Untersuchungen in dieser Frage sind noch nicht abgeschlossen und spruchreif. Einer genauen klinischen Beobachtung des Säuglings kann es jedenfalls nicht entgehen, daß trotz der geringen Mehlmengen, die man einem jungen Kinde zuführen darf, die Wirkung von Weizenmehl und Hafermehl, schon rein klinisch betrachtet, in bestimmten Fällen keine gleichartige ist.

Es fiel beispielsweise bei einem älteren Säuglinge mit typischer exsudativer Diathese auf, daß er auf eine Kost, die vorwiegend aus Weizenmehl bestand, mit sofortiger Exacerbation der exsudativen Erscheinungen reagierte, die ebensoschnell wieder zurückgingen, sobald Hafermehl an Stelle des Weizenmehles trat. Eine Erklärung dieses merkwürdigen gegensätzlichen Verhaltens könnte aus dem Befund Cobliners[32]) hergeleitet werden, daß Kinder mit exsudativer Diathese erhöhten Blutzuckergehalt haben. Weizenmehl kommt normalerweise im wesentlichen als Zucker zur Resorption, würde also den Blutzucker erhöhen, während Hafermehl den Kreislauf nicht mit Zucker belastet. Untersuchungen hierüber sind im Gange. Würden sie diese Vermutung exakt bestätigen, dann hätten wir für das Säuglingsalter die erste Indikation gewonnen, in bestimmten Fällen zwischen Hafer und Weizenmehl ernährungstherapeutisch strikt zu unterscheiden.

III. Chemische Zusammensetzung der Getreidemehle.

Was die Zusammensetzung der einzelnen Mehle anbelangt, so sei im folgenden kurz das Wichtigste hervorgehoben und auch dies nur insoweit, als es in Beziehung zum Thema dieser Abhandlung Interesse besitzt.

Ich habe bereits erwähnt, daß die Anordnung der Amylaceen in ein System sich derart vornehmen läßt, daß Weizen und Hafer die beiden Extreme bilden, zwischen denen Roggen und Gerste stehen. Die Berechtigung zu dieser Gruppierung ergibt sich aus den schon wiederholt zitierten Phlorizinversuchen, aus der therapeutischen Wirksamkeit bei Diabetes, aus den Diastasierungs- und Säurebildungsversuchen.

Aber auch die chemische Zusammensetzung der Getreidemehle lehrt ein gleiches.

Bei den Körnern beträgt der prozentische Gehalt an

	N	Stärke und	Rohfaser
bei Weizen	11,0	71,2	2,2
„ Roggen	10,2	69,5	2,1
„ Gerste	10,1	68,6	3,8
„ Hafer	10,9	59,1	12,0

Weiske[208]) fand für Körnerfrüchte folgende Werte:

Trockensubstanz bei	Roggen	94,02 Proz.
„ „	Gerste	93,06 „
„ „	Hafer	95,40 „

Diese Trockensubstanz war folgendermaßen zusammengesetzt:

	N	Extraktstoffe (N frei)	Rohfaser
Roggen	12,81	81,13	2,28
Gerste	12,13	77,23	4,46
Hafer	11,19	66,99	12,3

Mehle.

	Wasser	Protein	Fett	Kohlehydr.	Cellulose	Asche
Weizenmehl (fein)	12,63	10,68	1,13	74,69	0,30	0,52
Roggenmehl	12,58	9,62	1,44	73,84	1,35	1,17
Gerstenmehl	14,06	12,29	2,44	68,47	0,9	1.85
Hafermehl	9,1	13,87	6,18	67,1	1,71	2,07

Die Zahlen beziehen sich auf das natürliche Präparat (nicht Trockensubstanz) und sind Mittelwerte nach König (Chemie usw., Teil I, 1903).

Aschengehalt.

	K_2O	Na_2O	CaO	MgO	F_2O_3	P_2O_5	Cl
Weizenmehl	34,4	0,8	7,5	7,7	0,6	49,4	0,1—0,3
Roggenmehl	38,4	1,75	1,02	8,0	2,5	48,3	—
Gerstenmehl	28,8	2,54	2,8	13,5	2,0	47,3	—
Hafermehl	23,7	4,3	7,4	7,8	0,85	48,2	5,3

(König).

20 g Mehl (ausgenommen Kartoffelmehl) entsprechen etwa 100 g Milch.

100 g Frauenmilch	geben	72	Kalorien,
„ „ Kuhmilch	„	76	„
„ „ Mehl	„	312—342	„ (Roux[165]).

Stärkemehle (nach König l. c.)

	Wasser	Protein	Fett	Kohlehydrat	Asche
Weizenstärke	14,31	0,31	s. u.	85,25	0,13
Kartoffelstärke	15,44	1,5	0,07	82,14	0,3
Reisstärke	13,71	0,8	Spuren	85,18	0,3
Maisstärke	12,9	0,4	s. u.	86,43	0,2
Haferstärke	vacat				
Roggenstärke	vacat				
Gerstenstärke	vacat				

Nach einer anderen Serie von Analysen Saares (König, Nachtr. S. 1490) schwanken die Trockensubstanzprozente wie folgt:

	Stickstoff Min. Max.	Asche Min. Max.	Fett Min. Max.
bei Weizenstärke (14 Analysen)	0,178—0,593	0,103—0,442	0,049—0,131
„ Maisstärke (Mondamin) (4 Analysen)	0,243—0,377	0,374—0,484	0,025—0,036

Sehr interessant sind auch die Säure- bzw. Alkalinitätsdifferenzen (ausgedrückt in ccm N/10 Säure oder Alkali auf 100,0 Substanz)

Weizenstärke: Neutral bis 3,4 Säure
Maisstärke:

a) englischer und amerikanischer Provenienz: 37,7—48,1 ccm Alkali
b) Deutsche Fabrikate: Neutral bis 5 ccm Säure.

Der Säuregehalt wird bei Weizen- und Kartoffelstärke auf Zersetzungsvorgänge zurückgeführt und von Soxhlet auf Milchsäurehydrat bezogen. Bei Mondamin ist Alkalinität bzw. Acidität Folge des eingreifenden Herstellungsverfahrens mittels Natronlauge oder schwefliger Säure, die dann schwer wieder durch Wässern entfernbar ist.

Haferstärke ist technisch außerordentlich schwer rein darzustellen. Schon v. Mering klagte darüber und auch v. Noorden äußerte sich ähnlich. Ich habe selbst versucht, Haferstärke anzufertigen, doch verhielt sich dieselbe zur Weizenstärke auf den N-Gehalt bezogen wie 1 : 15—20.

Durch die Liebenswürdigkeit von Professor Magnus-Levy gelangte ich dann in den Besitz von Haferstärke der Hohenloheschen Nährmittelwerke in Kassel, deren Haferstärke — im Laboratoriumswege hergestellt — ausgezeichnet ist. Wie die Differenzen zwischen 1 und 2 erhellen (Präparat 2 wurde mir mehrere Monate später zugesandt), scheint die Qualität noch steigerungsfähig zu sein.

	Wasser	N	Fett	Kohlehydrate	Asche
Haferstärke I	10,7 Proz.	0,795 Proz.	0,74 Proz.	87,01	0,29 Proz.
„ II	10,5 „	0,514 „	0,66 „	87,98	0,22 „

Der Chlorgehalt im am geringsten beim Weizenmehl.

Auf die enormen Schwankungen desselben im Weizenmehl und den daraus hergestellten Gebäcken hat Zweifel[213]) in seinen nach Hunderten zählenden Analysen aufmerksam gemacht. Der Chlornatriumgehalt (berechnet in Milligramm auf 100 g Trockensubstanz) schwankte von 2745 bis zu 4221. —

Ich halte es im übrigen für zwecklos, das unübersehbar große Analysenmaterial über die Getreidemehle hier sichten zu wollen. Je nach der Beschaffenheit des Klimas, des Bodens und der Düngung variieren die einzelnen organischen und anorganischen Bestandteile so sehr, daß Maximum und Minimum sich geradzu extrem verhalten können.

So kann der Haferstickstoff 6,2 Proz., aber auch 19,2 Proz. betragen, die Asche 1,6 Proz. bis 6,11 Proz.

Die Verhältnisse sind heute noch genau so unverändert wie vor 30 Jahren, da Fowler[66]) schrieb: „No two samples of different specimens will give the same result."

Fowler stellte folgende Maxima-Minima zusammen:

	Stickstoffhaltige Substanzen
Weizen	7 —14,4
Roggen	8,8 — 15,8
Gerste	7,8 —17,5
Hafer	10,69—15,59

Die wesentlichsten Charaktere der Hauptgetreidearten sind durch die oben abgedruckten Analysen festgelegt.

Zudem hat die Forschung ergeben, daß die Chemie der einzelnen Amylaceen im großen und ganzen wenig Bedeutung für ihre Verwertung vom tierischen Organismus hat. Der springende Punkt liegt in der physikalischen Struktur des Stärkekohlehydrats.

Sherman und Suclair[185]) rechneten in origineller Weise die Menge des in Weizen und Hafer gefundenen Chlors, Schwefels und Phosphors in Kubikzentimeter Normalsäure um und stellten dieselben der Menge an basischen Bestandteilen gegenüber. Danach betrug der Überschuß an Normalsäure

bei Hafer	12,93
„ Weizen	9,66

Hafer ist demgemäß eine stärker saure Nahrung als Weizen. Es ist ja übrigens den Hausfrauen wohlbekannt, wie leicht Hafermehlsuppe und Hafergrütze säuern.

Adrian[1]) rechnete die Alkalinität von Weizen und Hafer auf Normalschwefelsäure um und fand

bei Weizen	11,44
„ Hafer	21,00

Es interessiert ferner die Angabe Adrians, daß in 100 Teilen Asche beim Weizen kein, dagegen beim Hafer 0,104 Mangan enthalten sind.

Jacobi[87]) machte noch kürzlich auf den hohen Eisengehalt der Cerealien aufmerksam. Der Gehalt an Eisenoxydul soll den der Frauen- und Kuhmilch um ein Vielfaches übertreffen.

Aus dem Analysenmaterial ergibt sich also, daß die Differenzen der einzelnen Mehle bezüglich des Proteingehaltes im ganzen belanglos sind, daß dagegen Kohlehydrat, Rohfaser und Asche in bestimmter Richtung differieren. Rohfaser, Asche und bekanntermaßen auch das Fett nehmen sukzessive zu in der Richtung Weizen —→ Hafer. Dagegen wächst der Stärkegehalt stufenweise in der umgekehrten Richtung Hafer —→ Weizen.

Über die **Fette** der einzelnen Getreidemehle liegt nur spärliches analytisches Material (Benedikt-Ulzer[11]), Hefter[73]), König[103]) vor; Daten über dic Beziehungen zum Stoffwechsel fehlen, soweit ich die Literatur überblicken kann, fast ganz*).

Am meisten untersucht ist noch das Weizenfett. Es ist von weißlich-gelber Farbe und wird leicht ranzig. Industriell wird es wenig verwendet, da es nur extrahierbar, nicht aber abpreßbar ist. Es enthält 5,6 Proz. auf Ölsäure berechnete freie Fettsäuren und 1,5—2 Proz. Lecithin.

Das Roggenfett ist dunkelgelb bis braun. Das Gerstenfett hellgelb bis braungelb. Es soll die größten Mengen Cholesterin und Lecithin enthalten:

Cholesterin	4,7—6,1	Proz.
Lecithin	3,0—4,2	„

Das Haferfett: dunkelgelb bis braun, ist am reichsten an freien Fettsäuren: 27—35 Proz. Der Lecithingehalt beträgt 0,8—2,9 Proz.

	Spez. Gewicht	Verseifungszahl	Jodzahl
Weizenöl	0,9068—0,9374	166,5—182,8	101,5—115,2
Roggenöl	0,9334	196	81,88
Gerstenöl	0,9145—0,9474	280	90
Haferöl	—	—	—

Fettsäuren.

	Erstarrungspunkt	Schmelzpunkt	Jodzahl
Weizen	29,7	39,5	123,3
Roggen	34	36	113
Gerste	vacat	—	63,5
Hafer	vacat	—	—

Aus diesen Zahlen, hinter denen zudem noch manch Fragezeichen steht, erhellt, wie wenig bearbeitet dieses Feld noch ist. Andererseits scheint doch aber auch daraus hervorzugehen, daß die von mir aufgestellte Skala der Mehle auch in bezug auf die Konstitution der Fette Gültigkeit zu haben scheint. Den besten Beweis dafür liefert eine Elementaranalyse der vier Getreidemehlfette — die einzige darüber vorliegende — von König[103]).

	Kohlenstoff	Wasserstoff	Sauerstoff in Proz.
Weizenfett	77,19	11,97	10,84
Roggenfett	76,71	11,79	11,50
Gerstenfett	76,27	11,78	11,95
Haferfett	75,67	11,77	12,56

Diese Zahlenreihe ist im wahren Sinne des Wortes von „elementarer“ Beweiskraft.

*) Der Vegetarier Rumpfs und Schumms[170]), der sich im N-Gleichgewicht befand und 29 g Pflanzenfett pro Tag aufnahm, schied 7,56 wieder aus, also ein auffallend großer Verlust.

IV. Schicksal der Mehle im Magendarmkanal.

A. Allgemeines Verhalten.

Eine Magenverdauung von Brot und Stärke findet nicht statt; es wird durch Magensaft allein Stärke nicht gespalten. (London und Polowzowa[121]). Frühere anderslautende Ergebnisse derselben Autoren bei Brotfütterung (Zeitschr. f. phys. Chem. 49) sind so zu erklären, daß infolge der damals noch nicht so gut ausgearbeiteten Methodik „bei Brotfütterung fortwährend Duodenalsäfte samt den zuckerhaltigen Verdauungsprodukten durch rückläufige Peristaltik in den Magen vom Duodenum verschleudert wurden, wovon wir uns sehr oft überzeugen konnten“. Dadurch wird dann natürlich eine Kohlehydratverdauung des Magens vorgetäuscht. Auch die Kohlehydratspaltung im Darmlumen selbst war infolge der damaligen mangelhaften Methodik durch Zutritt von Galle, Pankreassaft usw. unübersichtlich gemacht, denn auch diese Sekrete mit ihren wirksamen Enzymen mengten sich so mit dem regurgitierenden Dünndarmsaft.

Auf diese Weise findet der irrtümliche Zuckerwert von 4,57 Proz. bei brotgefütterten Pylorushunden seine Erklärung.

Amylolytische Fermente der Magenschleimhaut existieren nicht.

Brutschrankversuche.

		Verdaut:
1,0 Stärke	40 ccm 0,4 Proz. HCl $2^1/_2$ Std. bei 37°	0 Proz.
1,0 Amylodextrin		0 „
1,0 Erythrodextrin		3,2 „

Es wird nur Erythrodextrin vom Hundemagen in Höhe von 2 Proz. — und von 3,2 Proz. in vitro — gespalten, nicht dagegen Brot, Stärke und Amylodextrin.

Auch Milchsäure konnte niemals im Magen gefunden werden.

In Duodenum ist dagegen die Hydrolyse sofort voll im Gange. Es werden gespalten von

trockener Stärke	16,7 Proz.
Stärkekleister	55,7 „
Amylodextrin	68,5 „
Erythrodextrin	51 „

Die Spaltung beträgt vergleichsweise bei Rohrzucker 34 Proz.

Die Resorption ist dagegen auch im Duodenum noch wenig nennenswert:

Trockene Stärke	8.6 Proz.
Stärkekleister	9,2 „
Amylodextrin	7,1 „
Erythrodextrin	6,6 „
(Rohrzucker	31,3 „)

Im Jejunum und oberen Ileum findet nunmehr energische Resorption statt:

Trockene Stärke	13,6	Proz.
Stärkekleister	34,7	„
Amylodextrin	74,3	„
Erythrodextrin	50,3	„
(Rohrzucker	60,8	„)

Im unteren Ileum ist die Resorption der depolymerisierten Stärke als abgeschlossen zu betrachten:

	Verdaut	Resorbiert
Trockene Stärke	78 Proz.	— Proz.
Stärkekleister	94,2 „	93,3 „
Amylodextrin	98,1 „	95,4 „
Erythrodextrin	82,7 „	76,8 „
(Rohrzucker	100 „	99,5 „)

Es gelangt also von den Spaltstücken der Stärke nichts mehr in den Dickdarm. Nur die trockene, noch nicht hydrolysierte Stärke entgeht zum Teil und zwar in Höhe von 22 Proz., den spaltenden Dünndarmsekreten und tritt unverändert in den Dickdarm (Zeitschr. f. physiol. Chem. **56**).

Alle Kohlehydrate mit Ausnahme unveränderter — also trockener — Getreidestärke können durch reinen Darmsaft bis herab zur Dextrose aufgespalten werden:

Erythrodextrin	66,6	Proz.
Amylodextrin	45,0	„
Stärkekleister	65,1	„

Für die Verdauung der Stärke ist also die Mitwirkung der Duodenalsekrete von höchster Bedeutung, während der Darmsaft zur Verarbeitung der depolymerisierten Stärke ausreichend ist.

Zucker sowohl wie Dextrinlösung rufen am Fistelhund keine Gallen- wohl aber sehr starke Pankreassaftsekretion hervor.

200,0 Weißbrot bewirkten 117 ccm Gallen- und 129 ccm Pankreassaftabsonderung. Immerhin ist das Verdauungsvermögen des Dünndarmsaftes (Galle + Pankreassaft + Darmsaft) gegenüber Stärke bei weitem weniger intensiv als gegenüber Eiweiß. Es betrug ceteris paribus die Gesamtmenge verdauten Hühnereiweißes im Mittel nach 12 Stunden 76 Proz., von Kartoffelstärke nur 13 Proz. (Zeitschr. f. phys. Chem. **53**).

Mehl (Stärke) hat nach den Untersuchungen Londons die kürzeste Magenverweildauer, Fett die längste. Fleisch steht zwischen beiden.

Wird nun Fleisch und Stärke zugleich verfüttert, so wird der Übertritt der Stärke in den Darm dadurch verlängert. Nichtsdestoweniger bleibt jedoch der Typus der Magenverdauung jeder einzelnen Komponente im großen und ganzen erhalten. Im unteren Teil des Darmkanals ist jedoch die Konkurrenz der beiden Nährstoffe offensichtlich. Und zwar wirkt Fleisch hier als „Reiz“.

Bei der alleinigen Verabreichung von Stärke beginnt die Exkretion der Stärkeabbauprodukte erst in der siebenten bis achten Stunde

nach der Fütterung und dauert bis zur zehnten Stunde. Bei der kombinierten Stärkemehl-Fleischverabfolgung setzt die Exkretion der Kohlehydratspaltstücke gleichzeitig mit derjenigen der Eiweißabbauprodukte ein und zwar bereits in den ersten Stunden der Verdauungsperiode.

Die relative Selbständigkeit der einzelnen Nahrungskomponenten bleibt ferner auch bei Vereinigung von Fett und Mehl gewahrt. Nicht jedoch die absolute.

Stärkemehl (allein für sich) ist nach 3 Stunden nur noch zu etwa 1 Proz. im Magen vorhanden. Wird dagegen Fett zugelegt, so ist dieselbe Menge Stärkemehl (1 Proz.) erst in 7 Stunden verarbeitet.

Es verzögert also Fett den Stärkeaufenthalt im Magen, während das Stärkemehl den Austritt der Fette aus dem Magen in den ersten Verdauungsstunden beschleunigt.

Auch im Darm befördert Stärkemehl die Fettresorption, während die eigene Resorption dadurch insofern leidet, daß sie in den oberen Darmabschnitten etwas zurückbleibt. Werden Fleisch, Fett und Mehl kombiniert, dann verzögert sich der Stärkeaustritt aus dem Magen bei Fleisch und Fett mehr als bei Fleisch allein.

Die Wechselwirkung der drei Nährstoffe wird durch die folgende Tabelle gut veranschaulicht:

Darmabschnitt	Stärkemehl + Fett	Stärkemehl + Fett + Fleisch	Stärkemehl + Fleisch
	Verdauungsgrad in Proz.		
Obere Zweidrittel	28	54	67
Unteres Drittel	71	44	—
	Resorptionsgrad in Proz.		
Obere Zweidrittel	17	44	60
Unteres Drittel	80	51	36

Stärkemehl wird also im oberen Dünndarm am wenigsten verdaut, wenn es mit Fett kombiniert wird (28 Proz.). Wird zum Fett noch Fleisch addiert, so steigt die Verdauungsgröße (54 Proz.). Sie ist am größten (67 Proz.) bei Vereinigung von Stärkemehl und Fleisch.

Die Resorptionszahlen geben den Werten für den Verdauungsgrad sind annähernd parallel (Zeitschr. f. phys. Chem. 60).

Über die Quantität des sezernierten Magensaftes gibt folgende Tabelle von Chishin[31])-Pawlow Aufschluß:

	Magensaftmenge in ccm		Verdauungskraft in mm (Mettsche Röhrchen)	
Stunden	Fleisch	Brot	Fleisch	Brot
1	11,2	10,6	4,94	6,7
2	11,3	5,4	3,03	7,97
3	7,6	4,0	3,01	7,51
4	5,1	3,4	2,87	6,19
5	2,8	3,3	3,20	5,29
8	0,6	2,2	3,87	5,50
10	—	0,4	—	—

Die größte Saftmenge also bei Fleischkost, die konzentrierteste, verdauungskräftigste dagegen bei Brotkost, Fleisch und Brot in gleichen Gewichtsteilen verabreicht.

Anders gestalten sich die Saftmengen, wenn der Stickstoffgehalt zur Grundlage der Dosierung genommen wird.

Auf N-äquivalente Teile Brot und Fleisch ergießen sich größere Saftmengen bei Brot als bei Fleisch.

$\frac{\text{Brot}}{\text{Fleisch}} = \frac{42}{27}$ ccm, die Verdauungskraft verhält sich wie $\frac{6,2}{4,0}$ mm.

Was die Acidität anbelangt, so ist dieselbe am größten beim Fleisch-Magensaft, am schwächsten beim Brot-Magensaft. Dies ist plausibel. Beim Brot würde eine größere Acidität die Amylolyse schädigen.

Die excitosekretorische Wirkung der Amylaceen ist nach Pawlow gering. Besonders Brot reizt die Pepsindrüsen fast gar nicht, bei direkter Einbringung in den Magen. Erst wenn es mit Wasser vermengt ist, löst es geringe Reize aus. Eine in den Dünndarm einverleibte 25 proz. Glykoselösung hemmt die Magensaftsekretion. Vielleicht steht hiermit die auffallende Herabminderung der Magensaftmenge in der zweiten Stunde (siehe Tabelle) in Verbindung.

Außerordentlich interessant ist die Bedeutung intakter Innervation für die Sekretion des Magensaftes.

Auf 100,0 Fleisch wurden entleert 17,6 ccm Magensaft vor und 6,6 nach Durchschneidung der Nervi vagi.

Auf 100,0 Brot 10,2 bzw. 3,1.

Pankreassaft wird auf Brot in doppelter Menge ergossen als auf Fleisch.

Diese gesamten Untersuchungen beziehen sich jedoch fast ausschließlich auf **Fistelhunde** und sind, unter dem Gesichtswinkel der theoretischen Physiologie betrachtet, von hervorragendem Interesse und höchster Bedeutung. In praxi geht die Verdauung natürlich einen anderen Weg. Der Mensch unterscheidet sich hinsichtlich der Amylaceenverdauung noch insofern vom Hunde, als der letztere nach Ellenberger[43]) über einen weit weniger aktiven diastasierenden Fermentapparat verfügt.

Die Intensität der amylolytischen Mehlverdauung im Magen ist sehr hochgradig. Hensay[29]) fand bei Verabreichung von Reisbrei im ausgeheberten Mageninhalt 59—79 Proz. des Gesamtkohlehydratgehaltes bereits in gelöster Form vor.

B. Differentes Verhalten einzelner Mehle. Eigenfermente der Cerealien.

Das Verhalten der einzelnen Mehle zu den diastatischen Fermenten des Organismus ist verschieden.

Über die Wirkung des Speichels liegen folgende Untersuchungen vor.

Hammarsten[68]) erhielt aus Haferstärke bei Speicheleinwirkung Zucker nach 5 bis 7 Minuten, bei Weizenstärke erst nach einer halben bis einer Stunde. Lang[109]) und Klotz[98]) fanden bei Pankreas- sowie Speicheleinwirkung auf Hafer- und Weizenstärke größere Maltosemengen beim Hafer. Der Hafer ist also leichter diastatisch abbaubar als der Weizen.

I.

2,0 Haferstärke,	6 1/2 Std.	digeriert,	bildeten	0,843	Maltose,	0,11	Dextrose,
2,0 Weizenstärke,	6 1/2 „	„	„	0,66	„	0,168	„

II.

2,0 Haferstärke,	63 Std.	digeriert,	bildeten	1,189	Maltose,	0,47	Dextrose,
2,0 Weizenstärke,	63 „	„	„	1,124	„	0,55	„

(Lang).

Setzt man die gebildete Maltosemenge = 100, dann ist das Verhältnis Maltose zu Dextrose

bei I 100 : 13 für Hafer
100 : 26 für Weizen.

Lang glaubte nun jedoch, daß der durch Jodfärbung sichtbar zu machende Abbau beider Mehle in den ersten Stadien der Depolymerisation anders verliefe, daß also beim Hafer die Dextrinstufen langsamer erreicht würden als beim Weizen. Diese Ansicht ist a priori unwahrscheinlich und konnte durch Nagao[137]) auf Grund zahlreicher, mit exaktester Methodik angestellter Versuche widerlegt werden.

Nagao prüfte auch Roggen- und Gerstenstärke bezüglich des diastatischen Abbaus und fand Gersten- und Haferstärke mit gleicher Energie abgebaut, während Weizen- und Roggenstärke bedeutend langsamer diastasiert wurden als Hafer und Gerste.

Der diastatische Abbau der Stärkekohlehydrate ist ferner durch langdauerndes vorheriges Kochen einschneidend zu beeinflussen und vollzieht sich alsdann wesentlich rapider. Versuche hierüber finden sich bei Nagao und Klotz.

Dadurch, daß beispielsweise die Weizenstärkelösung intensiv gekocht wird, läßt sich der durch Jodfärbung nachweisbare differente diastatische Abbau gegenüber der Haferstärke direkt umkehren.

Die Tatsache, daß durch mehr oder minder starke Verkleisterung der Getreidestärken die Reaktion auf enzymatische und bakterielle Einwirkungen leichter erfolgt und stärkere Grade erreicht, gilt auch für die Kohlensäureentwicklung. Bei den Weizen- und Haferproben, die nur in kaltem Wasser aufgeschwemmt werden, verläuft die Co_2-Bildung qualitativ und quantitativ anders als bei mit heißem Wasser verkleisterten Proben. Es dauert außerordentlich lange, bis die ersten Co_2-Bläschen aufsteigen, und das Gesamtvolumen erreicht niemals auch nur im entferntesten die Höhe der verkleisterten Probe. Ganz besonders kraß wird der Unterschied dann, wenn man auch noch vom Zusatz diastatischen Fermentes absieht.

Beobachtungszeit in Minuten	CO_2-Volum in ccm: Weizen (verkleistert)	Weizen (nicht verkleistert)
0— 50	0	0
50—100	0	0
100—150	0	0
150—200	3	0
200—250	+ 12	0
250—300	+ 17	0
300—350	+ 16	2
350—400	+ 10	+ 6
400—450	+ 11	+ 2
450—500	+ 4	+ 1,5

Acidität $= 97$ ccm $\frac{n}{20}$ Lauge $= 39$ ccm $\frac{n}{20}$ Lauge.

Die gleiche Versuchsanordnung bei Haferstärke.

Beobachtungszeit in Minuten	CO_2-Volum in ccm: Verkleisterte Probe	Unverkleisterte Probe
0— 50	11	0
50—100	+ 21	0
100—150	+ 26	1
150—200	+ 22	+ 9
200—250	+ 15	+ 12
250—300	+ 16	+ 7
300—350	+ 9	+ 4
350—400	+ 5	+ 2
400—450	+ 5	+ 0
450—500	+ 3	+ 0

Acidität $= 119 \frac{n}{10}$ Lauge $= 73{,}5 \frac{n}{10}$ Lauge.

Die einzelnen Mehle enthalten amylolytische Fermente in quantitativ noch nicht festgestellter Menge. Sie sollen durch Kochen wahrscheinlich nicht zerstört, sondern nur inaktiviert werden. Bei Kontakt mit wirksamem amylolytischen Ferment im Magen-Darmkanal werden sie reaktiviert[19]). Bei Erwachsenen konnte festgestellt werden, daß das amylolytische Harnferment bei Kohlehydratfütterung zunimmt.

Auf die hohe Bedeutung der katalytischen Salzwirkungen für den Mehlabbau komme ich später ausführlich zu sprechen. Hier will ich nur erwähnen, daß Gigon und Rosenberg[61]) die Beschleunigung des Stärkeabbaus durch Pankreasdiastase bei Zusatz von Mineralsalzen (Mangan, Eisen) nicht als katalytisch auffassen, sondern als eine excitosekretorische Wirkung, als eine zymodynamogene.

Auch den **proteolytischen Fermenten** gegenüber bewahren die einzelnen Mehle ihre Sonderstellung. So werden Hafer- und Weizenmehl durch peptisches und tryptisches Ferment different abgebaut. Und zwar verläuft die Proteolyse beider Mehle umgekehrt wie die Amylolyse, d. h. der Eiweißabbau des Hafermehles vollzieht sich langsamer als der des Weizenmehls.

Dieser Befund kommt überraschend, ist aber nicht ohne Analoga in der Pflanzenphysiologie. Scheunert[73]) hat ganz Ähnliches bei Parallelversuchen mit Mais- und Haferfütterung am Pferd gesehen. Die Magenverdauung beim Pferd verläuft — was das Protein anbe-

langt — beim Mais wesentlich schneller als beim Hafer. Und genau das Umgekehrte gilt für die Amylolyse der beiden Amylaceen, d. h. das Maiskohlehydrat wird langsamer depolymerisiert als das Haferkohlehydrat.

Verwendet man jedoch nicht die Mehle, sondern die entsprechenden Stärken, dann zeigt sich, daß das bisher so vielfach bestätigte Grundgesetz: Hafer ist leichter abbaubar als Weizen, auch hinsichtlich der Proteolyse keine Einschränkung bedarf. Haferstärke ist proteolytisch leichter abbaubar als Weizenstärke.

Es geht hieraus hervor, daß die Spezifizität der einzelnen Amylaceen an ihre Stärke geknüpft ist.

Das Material, das bisher über den Abbau der Kohlehydrate im Magen und Darm gesammelt wurde und in den letzten Jahren besonders mit modernster Methodik von London und seinen Mitarbeitern zu einem vorläufigen Abschluß gebracht schien, muß also revidiert werden, unter dem Gesichtswinkel der Differenz der Getreidestärkekohlehydrate. London verwendete nur Weißbrot und Kartoffelstärke. Es fehlt mithin eine Prüfung der anderen Hauptgetreidestärken.

Wie different der zeitliche und chemische Abbau von Mais und Hafer verläuft, zeigen die soeben erwähnten Versuche von Scheunert und Grimmer[73]).

(Mais hat große Berührungspunkte mit Weizen, ist aber fettreicher. Von Hafer unterscheidet er sich durch ein Plus von 10 Proz. an Kohlehydraten, ein Minus von 1—$1^1/_2$ Proz. Stickstoff und 8 Proz. Cellulose.

Magenverdauung.

Die Verdauung der Trokensubstanz ist anfänglich bei beiden Amylaceen gleich, steigt dann aber schnell beim Hafer. Nach 5 Stunden finden wir beim Hafer bereits 42,3 Proz. verdaut, nach 8 Stunden dagegen beim Mais noch nicht 39 Proz.

Die Kohlehydratspaltung zeigt im großen und ganzen ein ähnliches Bild.

Stunden	Verdauung der Trockensubstanz		Verdauung der Kohlehydrate		Verdauung des Eiweißes	
	Hafer	Mais	Hafer	Mais	Hafer	Mais
1 —$1^1/_2$	9,1	12,15	10,74	10,1	31,25	19,05
$1^1/_2$—2	16,0	16,3	21,5	17,2	26,1	23,1
3 —$3^1/_2$	26,1	17,2	39,2	26,8	32,9	19,2
5 —$5^1/_2$	42,3	—	—	—	—	—
6 —$6^1/_2$	—	30,0	56,5	32,7	52,2	—
8 —$8^1/_2$	—	39,0	56,1	37,1	—	61,5

Was die Eiweißspaltung anbelangt, so ist das Tempo anfänglich beim Hafer schneller, dann aber nimmt die Spaltung beim Mais schnell zu. In den späteren Stunden kann die Verdauung der

stickstoffhaltigen Bestandteile des Mais diejenige des Hafers sogar übertreffen.

Die Resorption geht im allgemeinen der Spaltung parallel.

Was die Dünndarmresorption angeht, so behält der schon während der Magenverdauung zutage getretene differente Abbaumodus zwischen Mais und Hafer auch weiterhin seine Besonderheiten bei.

Nach 4 Stunden sind vom Mais 70—80 Proz. aufgesaugt, beim Hafer dagegen schon nach 2 Stunden, während nach 4 Stunden ca. 90 Proz. resorbiert sind.

Bezüglich der Gesamtverdauungsleistung ist die Ausgiebigkeit der Verdauung beim Mais geringer als beim Hafer. Es zeigt sich, daß die relativ ausgiebigere Proteolyse durch die langsamere Kohlehydrat- und Trockensubstanzverdauung paralysiert wird, so daß die Gesamtbilanz eine ungünstigere ist als beim Hafer.

Im Verlauf von 2 Stunden sind vom Mais 30 Proz., vom Hafer dagegen ca. 50 Proz. als verdaut zu betrachten. Diese 50 Proz. erreicht der Mais dagegen erst in 8—9 Stunden.

Außerordentlich interessant ist die verschiedene Reaktion des Chymus.

Beim Mais ist die Reaktion des Dünndarminhaltes in der ersten Stunden alkalisch, in der zweiten Stunde beginnt neutrale Reaktion, schließlich nach 4 Stunden saure, die sich nach 6 Stunden über den ganzen Dünndarm erstreckt.

Beim Hafer ist dieser Befund „fast nie" zu erheben, hier reagiert der Dünndarm in seinen distalen Teilen alkalisch.

Es reagiert ferner bei Haferfütterung Blinddarm- und Koloninhalt stets alkalisch. Bei Maisfutter ist dagegen nach 8—9stündiger Verdauung die Reaktion dieser Darmabschnitte sauer geworden.

Die Ursache für dieses gegensätzliche Verhalten liegt in dem differenten Abbau des Kohlehydratmoleküls. Dieses wird leicht aufgespalten beim Hafer und in der Hauptsache über die Kohlehydratsäuren — nicht als Milch-Essigsäure — resorbiert. Anders die Maisstärke. Sie setzt der Depolymerisation größeren Widerstand entgegen, gelangt zum Teile noch in unaufgespaltenem Zustande oder in den ersten Spaltungsphasen bis in die distalen Darmteile und unterliegt hier der sauren Gärung. Als Ursache der sauren Reaktion wurde von Scheunert und Grimmer hauptsächlich Milchsäure festgestellt. Soweit sie nicht vergoren wird, kommt die Maisstärke als Zuckerstufe zur Resorption, wie Versuche am Phlorizinhund gelehrt haben.

Scheunert weist ferner auf die dünnflüssige Beschaffenheit des Mais-Chymus hin und seine rasche Fortbewegung durch die Peristaltik. Das spricht gleichfalls für größeren Gehalt an Zuckerstufen.

Hafer enthält übrigens eine Protease (Aron und Klempin[5]), die am stärksten in saurer Lösung wirkt und sogar Milcheiweiß anzugreifen vermag. Daher wird nichtgekochtes Hafermehl peptisch und tryptisch schneller gelöst, weil das proteolytische Ferment dann wirksam bleibt.

Nun sind natürlich diese Verhältnisse nur ganz entfernt mit der Physiologie des Menschen zu vergleichen. Es sei nur daran erinnert, daß im Magen der Einhufer fortwährend Abbauprodukte der Stärke resorbiert werden. Wichtig ist ferner in dieser Hinsicht die Bedeutung der in bestimmten Mehlen enthaltenen amylolytischen Fermente, die beim Omnivoren durch die physikalische Vorbehandlung der Nahrung vernichtet werden.

So wies z. B. ein mit rohem Hafer ernährtes Pferd einen Zuckergehalt von 1,5 Proz. und einen auf Milchsäure berechneten Säuregrad von 0,4 Proz. im Mageninhalt auf. Bei Fütterung mit gekochtem Hafer lauteten die entsprechenden Werte: 0,5 Proz. Zucker und 0,1 Proz. Milchsäure.

Im allgemeinen hebt schon eine Salzsäurekonzentration von 0,03 Proz. ab die Wirksamkeit saccharifizierender Fermente im Magen auf. Die im Hafer, Mais usw. enthaltenen Amylasen folgen diesem Gesetze ebenfalls, werden jedoch durch organische Säuren selbst bedeutend höheren Konzentrationsgrades — z. B. 0,5 Proz. Milchsäure — nicht in ihrer Tätigkeit behindert und behalten selbst bei Anwesenheit von 0,2 Proz. Magensalzsäure ihr fermentatives Vermögen bei, also Konzentrationsgrade, die das Speichelferment längst unwirksam gemacht haben.

Für die Ernährungslehre des Menschen hat dieser Befund nun allerdings keine Bedeutung, da wir die fraglichen Nahrungsmittel nicht im Rohzustand konsumieren.

Scheunert und Grimmer haben ferner in zahlreichen Amylaceen ein Milchsäureenzym nachweisen können.

Mir scheinen die Versuchsergebnisse der Autoren nicht eindeutig genug. Es fehlen Angaben darüber, wie bakterielle Zersetzungen ausgeschlossen wurden. Die Berechnung auf Milchsäure ist ferner willkürlich, wenn man lediglich qualitativ mit Uffelmanns Reagens prüft, was übrigens die Autoren selbst zugeben.

Die Untersuchungen Scheunerts erhielten durch Versuchsergebnisse Bergmanns[14]) eine sehr bemerkenswerte Stütze. Auch Bergmann fand durch Erhitzung von Futterstoffen die Ausnutzung von Protein und Amylum um 7—20, 11—16 Proz. herabgesetzt, die Ausnützung der Rohfaser dagegen um 4—12, 9—2 2Proz. erhöht. Er deutet diese Befunde ganz richtig so, daß die außerordentlich wirksamen proteolytischen und amylolytischen Eigenfermente durch die Erhitzung abgetötet werden, während die Rohfaser durch die Einwirkung der Hitze aufgeschlossen und nun leichter digestibel wird. Auch Bergmann fand das zuckerspaltende Eigenferment der Futterstoffe noch bei 0,2 Proz. Salzsäurekonzentration wirksam.

Es sei bei dieser Gelegenheit eine schon lange Zeit zurückliegende Äußerung Ellenbergers zitiert, die die Bedeutung der vegetabilischen Eigenfermente für den menschlichen Organismus dartun soll (zitiert nach Scheunert und Grimmer).

Die Nahrungsmittelenzyme „haben eine praktisch wichtige Bedeutung für die Ernährung der Menschen und der Tiere bei Krankheiten der Verdauungsorgane. Bei geschwächter Verdauung ist die Verabreichung der pflanzlichen Nahrungsmittel in rohem Zustande der in gekochtem vorzuziehen.

Es erklären sich hieraus zum Teil die Heilerfolge der Vegetarier und besonders der Körneresser bei Magenkatarrhen, Leberleiden u. dgl. Die roh eingeführten Nahrungsmittel machen im kranken Magen trotz der verringerten Menge an Verdauungssäften einen normalen Fermentations- resp. Verdauungsprozeß durch, der durch die in den rohen Nahrungsmitteln enthaltenen Fermente bedingt wird. Werden die Nahrungsmittel in gekochtem Zustande eingeführt, dann verfallen sie in den Verdauungsorganen abnormen Gärungen, deren Produkte Magenkatarrhe usw. zu verschlimmern geeignet sind. Durch das Kochen der Nahrungsmittel werden allerdings gewisse Nährstoffe löslicher gemacht, ja sogar gelöst, das Kochen ist also gewissermaßen eine Verdauung, damit ist aber für den Patienten nichts gewonnen. Zucker und Dextrin werden von Personen schwacher Verdauung oft schlecht vertragen.

Zweifellos kommt bei den Körneressern, einer Sekte der Vegetarianer, noch in Betracht, daß dieselben die Körner im Munde gründlich durchkauen und einspeicheln, in einen milchartigen Brei umwandeln müssen, um dieselben gut schlingbar und schmackhaft zu machen. Die bedeutenden Speichelmengen, die infolgedessen während der Mahlzeit secerniert und in den Magen eingeführt werden, wirken in doppelter Hinsicht günstig auf den Magen ein, indem einerseits die Alkalien des Speichels einen Teil der schädlichen Gärungssäuren binden, und indem andererseits das diastatische Ferment des Speichels in so bedeutenden Mengen in den Magen gelangt, daß es wesentliche Verdauungswirkungen daselbst entfalten kann. Auch die Wirkungsmöglichkeit des proteolytischen Fermentes der Körner wird durch den secernierten Speichel gesteigert. Demnach empfiehlt es sich, den Menschen und Tieren, die an Verdauungsschwäche infolge irgendwelcher Krankheiten leiden, gewisse vegetabilische Nahrungsmittel nicht in gekochtem, sondern in rohem Zustande und deshalb womöglich auch trocken zu verabreichen, damit dieselben tüchtig durchgekaut und eingespeichelt werden müssen" (Ellenberger).

„Diese Betrachtungen des genannten Autors beziehen sich fast nur auf die Vorgänge der Magenverdauung. Wir möchten aber nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, daß sie auch für die Darmverdauung zum Teil gültig sind. Bekanntlich kommen Störungen der bei der Darmverdauung wirksamen Verdauungssekrete (z. B. Pankreasachylie) verminderte Gallen- und Darmsaftsekretion usw. nicht selten vor.

Eine Behandlung des Magenleidens durch Verabreichung von Diastase, Pankreaspräparaten usw. wirkt dabei oft günstig und heilend. Nach unserer Ansicht ist in solchen Fällen aber gerade die Ernährung der kranken Menschen mit rohen Nahrungsmitteln (Körnern, rohen Früchten aller Art usw.) sehr am Platze. Die in diesen Nahrungsmitteln enthaltenen Enzyme treten an die Stelle der fehlenden Körperenzyme (der Enzyme des Pankreas-, Darm- und Magensaftes usw.) und bewirken einen nahezu normalen Verlauf der Verdauung. (Man wird von der Verabreichung von Fleisch zeitweise am besten ganz absehen, obwohl im rohen Fleiche auch Enzyme enthalten sind. Die unter dem Einflusse der Nahrungsenzyme ablaufenden Verdauungsvorgänge genügen für die Ernährung des Kranken, bis die kranken Organe, die während dieser Zeit vor übermäßigen Funktionsreizungen geschützt sind, zur Norm zurückgekehrt sind.

Diese Darlegungen sollen nur zeigen, daß die Untersuchungen auf das Vorhandensein von solchen Nahrungsmittelenzymen, die unter den im Magen und Darm gegebenen Verhältnissen wirken, und die Verdauung wesentlich unterstützen und unter Umständen kompensatorisch für die krankhafterweise fehlenden oder in zu geringer Menge vorhandenen Körperenzyme eintreten können, nicht nur ein hohes wissenschaftliches, sondern auch ein praktisch-medizinisches Interesse haben" (Scheunert und Grimmer).

Auf die Unzuträglichkeiten, die der Genuß rohen Gemüses oft mit sich bringt, weist v. Hößlin[84]) mit Recht hin. Für den Kulturmenschen, der die Pflanzenkost zumeist gekocht oder gebacken usw. genießt, kommen die Eigenenzyme der Cerealien kaum in Betracht.

Für die Tierwelt haben sie dagegen sicher eine gewisse Bedeutung. Und die von Lewin[116]) berichtete Tatsache, daß der Darm in arktischen Zonen lebender Tiere bakterienarm ist, verliert das Befremdende, wenn wir uns der in den verzehrten Vegetabilien enthaltenen Eigenfermente erinnern.

V. Beziehungen der Mehle zum Stoffwechsel.

Allgemeiner Teil.

A. Ausnützung.

Lange Zeit hindurch nahm man an, daß beim Neugeborenen und jungen Säugling eine Insuffizienz des stärkehydrolysierenden Fermentapparates bestehe. Durch die Heubnerschen[79]) Untersuchungen wurde dann aber dargetan, daß schon sehr junge Säuglinge teilweise Mehl ausgezeichnet zu assimilieren vermögen. Allerdings ist die Fähigkeit, Mehl abzubauen, individuell außerordentlich verschieden, was bei der großen Anzahl von Faktoren, die beim Mehlabbau beteiligt sind — harmonisches Ineinandergreifen von Hydrolyse, Diastasierung und Vergärung — verständlich ist.

In bezug auf die Ausnutzung des Mehles durch den menschlichen Organismus liegen bis jetzt folgende Untersuchungen vor, die freilich überwiegend am Erwachsenen und an Tieren gewonnen sind, da das Problem meist als „Brotfrage“ angesehen wurde.

a) Erwachsene.

Die Ausnützung der einzelnen Mehle beim Menschen ist eine verschiedene. Roggenmehl wird schlechter ausgenutzt als Weizenmehl. Nach Rubner[167, 168]) entspricht die Ausnutzung feinen Roggenmehls derjenigen groben Weizenmehls.

Prausnitz[151]) fand folgende Verluste durch den Kot:

		Trockensubstanz	N	Asche	Cellulose
A	Weizenbrot	5,3 Proz.	15,1 Proz.	17,1 Proz.	— Proz.
	Roggenbrot	9,5 „	23,5 „	22,9 „	— „
B	Weizenbrot	4,1 „	9,1 „	15,4 „	— „
	Roggenbrot	7,9 „	15,9 „	23,3 „	— „
C	Weizenbrot	7,18 „	17,35 „	30,81 „	47,35 „
	Roggenbrot	9,89 „	30,23 „	46,55 „	59,74 „

(beide Mehle nicht bei C dekortiziert).

Da 100 Teile Mehl etwa 130 Teile Brot liefern, so reduzieren sich die prozentualen Werte der einzelnen Komponenten für das Brot:

Weizenmehl enthält:	10,2 Proz. N,	0,9 Proz. Fett,	75 Proz. Kohlehydrate.
Weizenbrot „	6,8 „ „	0,8 „ „	52,4 „ „
Roggenmehl „	10,9 „ „	0,8 „ „	70,5 „ „
Roggenbrot „	6,0 „ „	0,5 „ „	48,0 „ „

(Rubner).

Verluste durch den Kot bei Erwachsenen
bei Mehl (Brotnahrung) im Vergleich zu anderen Ernährungsformen.

Art der Nahrung	Täglicher Verlust in Prozent der Aufnahme: Trocken-substanz	Stick-stoff	Fett	Kohle-hydrate	Asche
1. 3000 Kuhmilch	8,9	8,6	5,1	0	37,1
2. 898 Feinbrot	4,1	21,3	44,7	1,1	19,3
3. 882 Mittelfeinbrot	6,7	24,6	62,9	2,6	31,2
4. 989 Brot aus Vollkorn	12,3	30,5	51,0	7,4	45,0

(zit. nach v. Noorden, Handb. d. Path. d. Stoffwechsels).

Hier lenken die enormen relativen Fettverluste den Blick auf sich. Zur Kotbildung wird Fett benötigt, das entweder dem Nahrungsfett entnommen oder aber von dem Darm secerniert wird. Auch die N-Verluste sind hoch; ich komme weiter unten hierauf zurück.

Die feuchten Kotmengen betrugen bei 2. 132,7
3. 252,8
4. 317,8.

Der Anstieg der Kotmenge von 2—4 beweist die dominierende Rolle der Cellulose für die Kotbildung.

Auf 100 g Trockensubstanz im Weißbrot kommen	4,5	Trockenkot
„ „ Reis	4,1	„
„ „ Fleisch	5,1	„
„ „ Fett	8,5	„
„ „ Milch	9,0	„
„ „ Kartoffeln	9,4	„
„ „ Schwarzbrot	15,0	„

(zit. nach Nagel, Handb. d. Physiol.).

Bei Kartoffelnahrung teils in Form grober Stücke (I), teils als Brei (II) ergab sich folgendes Verdauungsresultat:

	I		II
Kot-Stickstoff	= 32,2 Proz.	der Nahrung	= 19,5 Proz.
Kohlehydrate im Kot	= 7,6 „	der Nahrung	= 0,74 „

(zit. nach v. Noorden).

Bei gut zubereiteter, d. h. durch genügend langes Kochen gehörig aufgeschlossener Reiskost ist die Kotmenge nicht größer als bei gemischter Kost. Hierbei spielt allerdings die Armut des Reis an Cellulose eine Rolle mit.

Vom Stickstoff unzerkleinerter Linsen wurden 60 Proz., von dem des Leguminosenmehls dagegen 82 Proz. resorbiert.

Vergleichende Ausnutzungsversuche von roher Weizen- und Haferstärke beim Menschen rühren von Fofanow[54]) her.

Bei 50 g Weizen betrug die unverdaute Stärke 2,6 Proz., bei 50,0 Hafer 2,4 Proz., obgleich bei Hafer die Trockensubstanz des Kots um 7,0 erhöht war. Die Unterschiede sind gering, fallen aber schwer

ins Gewicht, wenn man sich erinnert, wie ausgezeichnet Mehle vom Erwachsenen resorbiert werden, fand doch Rubner von 670 g Brot nur 5,0 Kohlehydrate im Stuhl wieder.

Schon mehrfach habe ich auf die Bedeutung, die man neuerdings der sauren Reaktion der Nahrung beimißt, hingewiesen.

Es ist von Interesse, daß saures resp. stark saures Brot eine aus Fleisch und Brot zusammengesetzte gemischte Kost nicht nur nicht schlechter, sondern sogar etwas besser ausnützbar gestaltet als wie schwach saures Brot.

Die bessere Resorption betraf Stickstoff und Trockensubstanz. (Untersuchungen Lehmanns[114]) und seiner Schüler.)

b) Versuche am Hund.

Bei Fütterung mit Stärke (Fr. Müller[134]) betrug der Stickstoffgehalt des Trockenkotes 4,38 Proz., der Aschengehalt 7,34—14,3 Proz. (Die beiden letzten Zahlen wurden erhalten bei der Verfütterung der gleichen Stärkemenge!)

Über Fütterung mit Brot liegt ein größeres Zahlenmaterial vor.

N-Gehalt des Trockenkots: 2,9 Proz.
3,5 „ (G. Meyer[128]).
2,9—3,5 Proz. (Fr. Müller).
Aschengehalt: 6—12,5 Proz. (Fr. Müller).

Auf die Trockensubstanz bezogen erscheinen die Verluste durch den Brot- und Stärkekot klein. So beträgt der N-Gehalt des Fleischkotes nach Fr. Müller 4,2—6,5 Proz. und der Aschengehalt 20—34 Proz.

Auch vergleichende Zahlen der Koprologie des Menschen verführen zu dem gleichen Schluß.

Kostform	N-Gehalt	Aschengehalt
Makkaroni, Mais, Weißbrot	4,6—8,3 Proz.	— Proz.
Fleischkost	6,5—6,9 „	13—16 „
Milchkost	4 „	27—35 „
Erbsen	7 „	— „
Vegetarianische Kost	— „	11,32 „
Schwarzbrot	— „	8,81 „

Diese Betrachtung ist jedoch unzulässig. Im Verhältnis zur Einfuhr sind die Verluste bei Stärke und Brot sehr hoch. Die großen Kotmengen täuschen über die Höhe der Ausscheidungen an N und Asche.

Nach der Einfuhr berechnet beträgt der Aschenverlust

bei	Fleischkost	20 Proz.
„	Eierkost	18 „
„	Milchkost	47 „
„	Reiskost	42 „
„	Kartoffeln	36 „

und bei Brotkost (Schwarzbrot) wird „manchmal“ (Rubner[166]) mehr ausgeschieden als eingeführt.

Ähnlich verhalten sich die N-Verluste. Der N-Verlust im Brotkot beträgt 15 Proz. nach G. Meyer[128]). Ob dieser Verlust durch eine prinzipiell schlechtere Assimilation des vegetabilen Stickstoffs bedingt ist, werde ich später erörtern. Ich bezweifle das. Bei cellulosereicher Kost sind die Darmsekrete und Bakterien vermehrt, die Gärungssäuren haben beschleunigte Peristaltik im Gefolge. Aus diesen Gründen erklärt sich rein mechanisch die schlechtere Ausnützung. Es ist bekannt, daß gewisse Futtersorten beim erstmaligen Passieren des Darmrohrs noch so viel nicht assimilierte Substanz enthalten, daß sie mit Erfolg zur Fütterung anderer Tiere verwendet werden. Die enorm vermehrte Kotmenge von Hunden bei allerdings ausschließlicher Brotkost enthielt im wesentlichen unverdautes Brot.

Fr. Müller[134]) hat diese Tatsache durch Elementaranalysen festgestellt.

Brotkot verhielt sich, auf Prozente der einzelnen Elemente berechnet, analog der Zusammensetzung von Brot, während sich zwischen Fleischkot und Fleisch keine derartige Parallele ziehen ließ.

	Brot	Brotkot	Fleisch	Fleischkot
C	45	47	52	43
H	6,4	6,6	7,2	6,5
N	2,4	3,0	14	6,5
O	42	36,1	21,4	13,6
Asche	4	7	6	30

An regulären Stoffwechselversuchen über die Ausnützung der verschiedenen Getreidemehle beim Erwachsenen mangelt es fast völlig. Dagegen liefert die tierphysiologische Literatur einige Vergleichszahlen.

Von Völtz und Jakuwa[203]) wurden Stoffwechselversuche an Hähnen über die Ausnutzung von Amylaceen angestellt.

Bei Roggenfütterung betrug der Nutzungswert 75,6 Proz. des Kaloriengehaltes, beim Hafer 66,8 Proz., also weniger.

Der Stickstoffansatz war bei beiden Mehlen annähernd gleich;

bei Roggen 25,6 Proz. des resorbierten Stickstoffs,

bei Hafer 26,5 Proz. der Zufuhr.

Dagegen erwies sich der Hafer insofern dem Roggen weit überlegen, als eine tägliche Durchschnittszunahme von 17,4 g erzielt wurde, während während der Roggenperiode (je 5—6 Tage) Gewichtsstillstand zu verzeichnen war.

„Es handelt sich hier also um die spezifische Wirkung eines Futtermittels“, trotz des — durch höheren Cellulosegehalt bedingten — geringeren Nutzwertes des Hafers.

Ähnliche Untersuchungen an Kaninchen verdanken wir Weiske[208]), sie erlauben die gleichen interessanten Schlußfolgerungen, wie die oben geschilderten.

Die Nutzungswerte (Verdauungskoeffizienten) betragen im Mittel in Prozenten

	Trocken-substanz	Organ. Substanz	N	Rohfaser	Asche	Kohle-hydrate
Hafer	73,7	74,5	80,2!	21,6	46,4	79,5
Gerste	84,0	85,4	67,7!	25,1	51,2	91,2
Roggen	84,4	85,4	63,0!	18,5	34,2	91,2

Das Hafereiweiß wurde also um 12,5 Proz. besser als das der Gerste und um 17,2 Proz. besser als das des Roggens verwertet. Die stickstoffreien Bestandteile des Hafers kommen jedoch um 11,7 Proz. schlechter zur Resorption als die von Roggen und Gerste.

Dagegen fällt die Fettausnutzung sukzessive vom Hafer zum Roggen ab. Sie betrug

für Hafer 93,8 Proz.
,, Gerste 86,3 ,,
,, Roggen 76,3 ,,

Man erinnert sich hierbei der korrespondierenden Beobachtung aus der Pädiatrie, daß die Nutzungswerte des Fettes um so schlechter sind, je fettärmer die Nahrung ist, z. B. Buttermilch.

v. Wolff[210]) fand ebenfalls beim Pferd Haferprotein besser verwertet als Gerstenprotein, 80—86 Proz. zu 77—80 Proz.

Leider liegen Parallelversuche mit Weizen nicht vor.

c) Säuglingsalter.

Reismehl ohne Milch wurde von den ernährungsgestörten Säuglingen Heubners außerordentlich gut ausgenützt. Heubner[79]) und Carstens[28]) fanden bei einem 7 wöchigen Säugling von 18,0 Amylum der Nahrung 0,0 im Kot wieder, bei einem 14 wöchigen von 40,28 Nahrungsamylum, 0,17 Kotamylum und bei einem 52 wöchigen von 99,75 Nahrungsamylum 0,28 Kotamylum. Weil sie so minimale Bruchteile von Prozenten in den Faeces wiederfanden, nahmen die Autoren eine fast totale Resorption (als Zucker) an.

Mit Recht machten demgegenüber Biedert und Schloßmann[176]) geltend, daß auch die bakterielle Zersetzung der Grund sein könne, warum bei den Säuglingen Heubners nichts mehr vom Mehl in den Faeces nachweisbar war.

Auch Hedenius[72]) stellte durch Titration des Säuregehaltes der Faeces bei Mehlfütterung und Bestimmung des Kohlehydratgehaltes der Stühle fest, daß die meist stark erhöhte saure Reaktion für intensive Gärungsprozesse beweisend sei. Es fällt also zweifellos ein Teil des Mehles den Darmbakterien zum Opfer. Ob nutzlos, ist jedoch eine ganz andere Frage.

Hedenius sah ferner einfache Mehle besser verwertet, als Kombinationen. Eine einwandfrei befriedigende Erklärung des letzteren Befundes läßt sich nicht geben. Nach anfänglicher Gärungsdepression,

wodurch die rapide Entstehung von Gärungssäuren in sehr zweckmäßiger Weise vermieden wird, nimmt die Säurebildung in den tieferen Darmabschnitten wieder zu und man sollte eine gute Ausnutzung erwarten.

Das gleiche ist aus der Tierphysiologie bekannt: Zulage von Stärke oder Rohrzucker zum Futter setzt die Ausnutzung der Cellulose herunter, und zwar steigt die Differenz an, je größer die Zulagen werden. Tappeiner[190]) erklärte dies mit der Fixierung der Gärungserreger an das leichter aufspaltbare Kohlehydrat.

Beim Menschen fand G. Meyer[128]) verminderte Ausnutzung bei Zugabe von Kleie zum Brot; das Gegenteil berichtet dagegen Rubner[167, 168]). Der Ausnützungskoeffizent ist ja schließlich auch nicht das Maßgebende, sondern der Nähreffekt, eine Tatsache, auf die die neueren vergleichenden Stoffwechselversuche von Völtz[203]) bei Hühnern mit Roggen- und Haferfütterung ein interessantes Streiflicht werfen.

v. Reuß[154]) glaubt, daß die reinen Mehle weniger peristaltikanregende Gärungssäuren liefern, als die mehr oder minder vermalzten. Infolge vermehrter Peristaltik ist alsdann die Ausnutzung der komplizierten Kohlehydratmischungen herabgesetzt.

Diese Hypothese hat die Befunde von Philips[149]) und Concornotti[33]) gegen sich. Beide Autoren fanden die vermalzten Mehle besser ausgenutzt.

Während Hedenius[72]) bei einfachen Mehlmischungen weniger Säure im Stuhl titrierte als bei komplizierteren amylaceenhaltigen Kombinationen, fand Philips gerade bei vermalzten, aufgeschlossenen Mehlen geringere Säurezahlen als bei natürlichem Mehl.

Möglicherweise spielt nun die starke Anregung der Darmsekretion durch die Gärungssäuren der Malzsuppe, die Mucinkoagulation auf der Schleimhaut durch dieselben und verminderte Resorption eine Rolle. Auch diese Nencki-Siebersche[123]) Hypothese hat ihre Schwächen. Die Qualität der Gärungssäuren muß bei reinen Mehlen und aufgeschlossenen Mehlen eben eine andere sein. Die geradezu deletäre Wirkung an Säuglinge verfütterten chemisch reinen Dextrins hat uns dies gelegentlich einmal sehr drastisch bewiesen.

Die Ausnutzung des Mehles sinkt nach Carstens[28]) bei länger dauernder Verabreichung. Diese Tatsache findet ihre Erklärung dadurch, daß die Bakterienvermehrung in dem stark saueren Milieu allmählich abnimmt.

Schloßmann*) hat seinerzeit darauf hingewiesen, daß die kalorimetrische Bestimmung des Kotes einen guten Indikator für die Zweckmäßigkeit eines Ernährungsregimes abgebe. Beträgt die Anzahl der im Kot ermittelten Kalorien mehr als 10 Proz. der Energiezufuhr, so ist die Grenze des Normalen überschritten.

Das Zahlenmaterial, das in dem Versuch Rubners und Heubners[78]) niedergelegt ist, ermöglicht eine Berechnung auch nach dieser Richtung hin.

*) Schloßmann, Berliner klin. Wochenschr. 1903. Nr. 12.

Es betrug bei Kind I (Kuhmilch) die Kalorienmenge
der Nahrung 1523,9,
des Kotes 149,1.

Es erscheinen mithin im Kot wieder **9,8 Proz.** der eingeführten Spannkraft.

Bei Kind II (Mehl) wurden eingeführt: 593,4 Kalorien,
und erschienen im Kot 93,55 „

Es gingen mithin in Verlust **16 Proz.**

Im Harn verlor Kind I 3,1 Proz. Kalorien,
„ II 1,8 „ „

Bei Kuhmilch entspricht der Brennwert des Kotes also dem Schloßmannschen Postulat. Bei Mehldiät überschreitet er die Grenzzahl um 6 Proz.

Die Kohlenstoffbilanz bei Mehlkost läßt im Fall Rubners und Heubners[78]) auf völlige Verbrennung des Mehles schließen. Auch bei Niemann[138]) nehme ich dasselbe an, wenngleich in der Periode I (den ersten 3 Tagen) der C-Gehalt des Kotes auffallend hoch ist. Man könnte hier einwenden, daß die gesteigerten Gärungsprozesse die Ausnutzung des Mehles beeinträchtigt haben könnten. In Periode II (Tag 4—6) sinkt die C-Ausfuhr im Kot stark ab. Hier ist sicher das Mehl völlig utilisiert.

B. Die Beziehungen der Darmflora zum Mehlabbau.

Escherich[47]) war es, der zuerst vor nun bald 25 Jahren in erstaunlich präziser Formulation auf die Beziehungen zwischen Darmflora und Ernährung hinwies und auf die gewissermaßen „antiseptische Behandlungsmethode der Magen-Darmkrankheiten des Säuglingsalters" vermittels bestimmter diätetischer Maßnahmen. „Die Entziehung aller Kohlehydrate, die Durchführung der sogenannten Eiweißdiät erscheint als ein sicheres Mittel, um diese Prozesse (Kohlehydratgärung) zu unterdrücken." Und umgekehrt gelingt es, durch Zufuhr geeigneter Kohlehydrate die unter pathologischen Verhältnissen ablaufende Eiweißfäulnis zu beheben, indem durch eine saccharolytische antagonistische Darmflora die abnorm proteolytische Vegetation verdrängt wird.

In diesen Thesen ist der Keim aller jener Untersuchungen bereits enthalten, durch die spätere Forscher — Moro, Finkelstein, Kohlbrugge, Rodella, Tissier, Sittler u. a. — unsere Kenntnisse über die Biologie der Darmbakterien bereichert haben, von der Impfung des Nährbodens mit antagonistischen Bakterien durch Buttermilch (de Jager) Zwieback (Heubner) an, bis zu den jüngsten Studien über die Eiweißmilchtherapie von Finkelstein und Meyer.

Man nimmt an, daß namentlich in den oberen Dünndarmpartien, der „Milchsäuregärungszone" Escherichs, die saure Gärung durch Bact. lactis aerogenes, vorherrscht. Die durch Bact. lactis aerogenes eingeleitete Gärung ist natürlich abhängig von der Qualität des Nähr-

substrates. Aus Milchzucker wird hauptsächlich Milchsäure gebildet (Escherich) oder Milch- + Essigsäure (Bischler[20]) oder Essig- + Bernsteinsäure (Grimbert[64]).

Aus Dextrose entsteht nach Grimbert Milchsäure. In Kuhmilch werden Milchsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure gebildet (Bertrand und Weisweiller[18]), Blumenthal[24]) fand hauptsächlich Bernsteinsäure.

Nach Rodella[158]) bilden die Saccharolyten in Milch im wesentlichen flüchtige Fettsäuren; auch Kohlehydrate sollen, anaerob vergärt, überwiegend flüchtige Fettsäuren liefern.

Dieser Meinung schließt sich Sick[184]) an.

Glycerin wird nach demselben Autor nicht vergärt, dagegen berichtet Du Camp[40]) gegenteiligerweise über Vergärung des Glycerins durch Bact. lactis aerogenes.

Andererseits sollen wiederum gewisse Anaerobier aus der Buttersäurebacillengruppe zur Milchsäurebildung befähigt sein (Rodella). Die Lactacidase roher Milch (Stocklasa) hat wegen ihrer Abtötung durch den Kochprozeß für die vorliegende Frage keine Bedeutung. Und die Bakterienenzyme Buchners und Meisenheimers[27]), die auch nach Abtötung der Sacharolyten selbst noch imstande sein sollen, Milch- und Essigsäuregärung einzuleiten, sind noch zu wenig studiert. Nach Fuhrmann[59]) sollen die Darmbakterien im übrigen wenig oder meist gar nicht zu diastasierenden Leistungen befähigt sein.

Die außerordentlich starke Befähigung des Bact. lact. aerogenes zur Milchsäurebildung ist durch Versuche Haackes[67]) erwiesen. 1 g Bact. lact. aerogenes-Reinkultur kann in 1 Stunde 178 g Milchzucker zerlegen. 1000 Keime, der winzige Bruchteil der Bacillenmenge, die in einer Platinöse vorhanden ist, zerlegen in 1 Stunde bis 8 mg Milchzucker.

Unter Berücksichtigung aller dieser Faktoren dürfen wir eine saure Gärung im Säuglingsdarm mit ziemlicher Bestimmtheit voraussetzen und annehmen, daß ihre Intensität keine geringe ist, worauf auch Jacobi[86]) mit den Worten: „Säurebildung ist nicht abnorm, wird aber leicht abnorm“ hindeutet.

Bei der Zuckertheorie des Mehlabbaus bedurfte man der Mitwirkung der Darmbakterien des Säuglings nur in ganz bescheidenem Umfange. Hier hatten sie nur die Aufgabe, für das Quantum Gärungssäure zu sorgen, das zur Peristaltikerregung benötigt wurde. Nachdem aber die Bedeutung der organischen Säuren beim Mehlabbau festgestellt ist, muß auch die Anteilnahme der Gärungserreger bei der Bildung dieser Säuren höher bewertet werden. Die Untersuchungen der jüngsten Zeit haben gelehrt, daß Weizenmehl schwerer diastatisch abbaubar und schwerer bakteriell aufspaltbar ist, als Hafermehl. Es wird also Weizenmehl in Anbetracht des größeren Widerstandes gegen Depolymerisation für die Bakterien ein weniger günstiges Nährsubstrat bilden als Hafer. Stuhlanalysen haben daher auch ergeben, daß Hafermehl die Bakterienmenge — nach der Strasburgerschen Methode gewogen — stärker anschwellen läßt als Weizenmehl.

In der Darmflora des Säuglings sind nun — da die Proteolyten stark zurücktreten — im allgemeinen wohl immer die Bedingungen dafür gegeben, daß die Gärungserreger quantitativ ausreichen, um den ihnen zufallenden Teil des Mehlabbaus zu bewältigen. Wesentlich anders liegen die Verhältnisse dagegen beim Erwachsenen. Hier treten normalerweise die Gärungserreger gegenüber den Proteolyten zurück. So kommt es, daß beispielsweise bei der v. Noordenschen Haferkur die Saccharolyten nicht in ausreichender Menge vorhanden sein können um das Hafermehl ausgiebig zu vergären. In diesen Fällen — vielleicht spielt auch eine teilweise Insuffizienz des diastatischen Abbaus mit hinein — kommt Hafer in der Hauptsache als Zucker zur Resorption und vermehrt die Glykosurie. Es harmoniert mit dieser Erklärung der Befund von Lipetz[118]), daß bei erfolgloser Haferkur die Stuhlbakterienmenge nicht vermehrt war. Andererseits werden die neuerdings berichteten günstigen Erfolge einer Weizenmehlkur, so befremdend sie anfangs wirken mußten, dadurch verständlich, daß in diesen, wohl meist leichten Diabetesfällen der Fermentapparat nicht insuffizient und eine kräftige saccharolytische Darmflora vorhanden war, der es gelang, den Weizen über die Klippen der Zuckerstufe zu bringen und im wesentlichen zu vergären. Den Beweis für diese Theorie habe ich bereits erbracht durch das Experiment*).

Es gelang in der Mehrzahl der Versuche durch eine längere einseitige Kohlehydratmästung bei Hunden eine kräftige saccharolytische Darmflora zu züchten und dann im Phlorizinversuch bei Weizenfütterung eine Fettleber zu erzielen, während bei Hunden mit gemischter Kost bekanntlich eine Glykogenleber entsteht. Umgekehrt konnten einseitig mit Fleisch und Fett gefütterte Hunde — also mit einer an Gärungserregern verarmten Darmflora — das Hafermehl nicht mehr über die Zuckerstufe hinaus vergären. Es entstand eine Glykogenleber, während normalerweise eine Fettleber erwartet werden mußte.

Diese Versuche lehren, daß es gelingt, unter Umständen durch planmäßige diätetische Einwirkungen auf die Darmflora den normalen Abbau von Hafer und Weizenmehl komplett umzukehren. Wir haben es also in der Hand, durch äußere Agentien auf den Kohlehydratabbau einzuwirken. Die Diabetestherapie wird aus dieser Feststellung Nutzen ziehen.

Man könnte mir einwenden, daß ich die Darmflora überbewerte, die enzymatischen Prozesse aber zu niedrig einschätze.

Ich bin überzeugt, daß die Tätigkeit der diastasierenden Fermente des Organismus gegenüber der Aktion der Darmflora zurücktritt. Dafür spricht die Tatsache, daß bei der Phlorizinmethodik der Fermentapparat gar nicht in Betracht kommt und nirgendwie speziell alteriert wird. Unter den Bedingungen des Phlorizinversuches wird die Tätigkeit der diastatischen Fermente von Speichel, Pankreas, Darmschleimhaut usw. überhaupt nicht berührt.

*) Klotz, Zeitschrift f. exper. Pathol. u. Therap. 9. 1911.

Durch die Einwirkung auf die Darmflora vermittelst der Kost wird die Symbiose der Darmbakterien dagegen auf das empfindlichste gestört, und der Ausfall der Versuche entspricht in allen Einzelheiten den theoretischen Erwartungen.

Bei den Phlorizinversuchen wurde ferner der Ausfall der Versuche niemals dadurch beeinflußt, ob man den Hunden Weizenmehl bzw. Hafermehl durch die Schlundsonde gab oder sie die Nahrung spontan fressen ließ. Im letzteren Falle müßte die Wirkung des Mundspeichels sich doch irgendwie im Sinne einer Beförderung des Abbaus geltend machen. Aber davon war nichts zu merken. Ein weiterer Beweis ist die Beeinflussung der Resultate des bekannten Rosenfeldschen Fundamentalversuches mit Dextrose per os ebenfalls durch einseitige vorherige Kohlehydratmästung der Versuchstiere. Ein Eingehen hierauf würde aber zu weit führen. Es sei deshalb auf die einschlägige Publikation in der Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. 9 verwiesen.

Der beste Beweis für die hohe Bedeutung der Darmflora in dieser Frage liegt aber wohl darin, daß auch bei pankreasdiabetischen Hunden — also nach Ausschaltung des diastasierenden Pankreassekrets — die Rosenfeldsche Versuchsanordnung zu gleichen Resultaten führt, wie bei der Phlorizinmethode.

Die Diabetes-Literatur der letzten Jahre zeigt deutlich, daß man der Darmflora bzw. fermentativen Vorgängen im Darm steigendes Interesse zuwendet. Diese Anschauung erfährt durch die eigentümliche Rolle der Darmflora, die in meinen Versuchen so prägnant zutage trat, eine neue Stütze und wird zu weiterem Studium der darmmikrobiellen Verhältnisse anregen. Auch Arany[4]) vertritt, wenn er sich auch leider in viel zu weit gehenden Hypothesen verliert, die Bedeutung der Darmflora bei Diabetes. Er glaubt, daß Darmmikroben Stoffe an den Darmsaft abgeben, die entweder Fermente aktivieren oder selbständig in den Stoffwechsel eingreifen, z. B. Kohlehydrate bereits in den Epithelzellen in Fett umwandeln. Nun kann zwar die Pavysche[144]) Hypothese der Fettbildung aus Mehl als widerlegt gelten, auch die Glykotoxinvorstellung steht auf ganz hypothetischem Boden. Ich zitiere Arany auch nur deshalb, weil mir daran liegt, darauf hinzuweisen, wie weitgehend von anderer Seite die Darmflora zur Erklärung des Diabetes herangezogen wird. Darin hat Arany aber zweifellos recht, daß er von einem erneuten Studium der Biologie der Darmflora Aufklärung für die Lehre von der Zuckerkrankkeit hofft.

Die Beziehungen der einzelnen Mehle zu den Darmmikroben sind bis jetzt wenig studiert. Wir wissen nur, daß die Mehle für die Vermehrung der Bakterien außerordentlich günstige Bedingungen zu bieten scheinen. Dies geht hervor aus meinen Untersuchungen über die wägbare Stuhlbakterienmenge bei Anreicherung der Nahrung mit verschiedenen Kohlehydraten.

Ich stelle im folgenden einige Zahlen über den Prozentgehalt der Trockenfäces an Bakterien zusammen.

A. Säuglinge.

Nahrung			Bakterienmenge	
Kuhmilch —	Haferschleim —	Rohrzucker	24 Proz.	—
,,	Weizenstärke	,,	27 ,,	—
,,	Weizenmehl	,,	27 ,,	25 Proz.
,,	Zwieback	,,	30 ,,	28 ,,
			(Kind L.)	(Kind Eh.)
,,	Gerstenschleim	,,	35 Proz.	36 Proz.
,,	Haferschleim	,,	20 ,,	38 ,,
			(Kind K. M.)	(Kind B.)
,,	Weizenmehl	,,	23 Proz.	31 Proz.
,,	Hafermehl	,,	27 ,,	31 ,,
Frauenmilch 16 Proz.	24 Proz.	30 Proz.	33 Proz.	34 Proz.

im Mittel 27 Proz.

Jedenfalls kommt der Prozentgehalt der Trockenfäces an Bakterien bei Mehlfütterung dem bei Brustkindern gleich.

B. Ältere Kinder.

	Kind Schw.	Kind E. B.
Fleisch + Fett + Weizenmehl	21 Proz.	31 Proz.
Fleisch + Fett + Hafermehl	28 ,,	53 ,,

Die Wägungsmethode der Fäcesbakterien nach Strasburger ist nicht fein genug, um beim Säugling, mit seiner vorwiegend saccharophilen Darmflora, Differenzierungen nahestehender Mehlsorten zu gestatten. Beim Erwachsenen dagegen gelingt dies bei weitem besser, wie schon Lipetz[168]) festgestellt hat. Fr fand bei Diabetikern, die eine Haferkur durchmachten, erhebliche prozentuale Zunahme des Bakteriengehaltes der Trockenfäces.

Aus seinen Tabellen ergibt sich folgendes:

	Kot-trockensubstanz	Bakterien-menge	Bakterien in Prozent des Trockenkotes
Vorperiode	77,5	9,82	12,7
Haferkur	63,4	19,57	30,9
Vorperiode	nicht bestimmt	26,86	nicht bestimmt
Haferkur	,, ,,	37,73	,, ,,

(Versuchsdauer 3 Tage).

Bei Diabetikern, die durch die Haferkur keine Besserung ihrer Toleranz erfuhren, kam Lipetz dagegen zu diametral entgegengesetzten Resultaten. Die Bakterienmenge sank bei der Haferkur z. B. von 42,13 auf 8,03 in dreitägiger Versuchsperiode. In diesen Fällen blieb die Bakterienvermehrung aus. Man wird der Anschauung Lipetz', daß hier keine sonderliche Vergärung der Haferstärke stattgefunden hat, wohl beipflichten können. Die neueren Untersuchungsergebnisse zwingen dazu, anzunehmen, daß bei der Haferkur die Vergärung eine intensive ist und die Bakterien dabei hervorragend beteiligt sind. Wir können

also mittels der Strasburgerschen Methode feststellen, ob z. B. Hafermehl normal verwertet wird. Es muß — wenn nach einer kohlehydratarmen Kost Hafermehl verabfolgt wird — eine Bakterienvermehrung eintreten. Bleibt sie aus, so liegen Abweichungen von der Norm vor. Diese können wir klinisch natürlich schon wesentlich schneller feststellen. Immerhin wird eine Bakterienwägung nachträglich den klinischen Befund bestätigen.

Das Ausbleiben der Bakterienvermehrung bei Verabreichung hochmolekularer Kohlehydrate weist mithin auf Störungen im Zusammenwirken von Darmenzymen und Darmmikroben hin.

Bezüglich des Verhältnisses der Darmflora zu den einzelnen Amylaceen sei auf eine interessante Beziehung der Saccharolyten zum Weizenmehl aufmerksam gemacht.

Im allgemeinen gilt die gewiß berechtigte Anschauung, daß in einem Gemisch von Kohlehydraten die Bakterien zuerst das leichter vergärbare abbauen. Es ist bekannt, daß Traubenzucker vielfach andere Kohlehydrate vor der Zersetzung schützt. Um nur ein Beispiel zu erwähnen, greift der in den Fäces vorhandene Amylobakter Cellulose erst an, nachdem er gleichzeitig angebotenen Traubenzucker aufgebraucht hat. Aber sowohl die einzelnen Bakterien, wie auch die Kohlehydrate verhalten sich nicht immer analog. Das Wahlvermögen der Bakterien ist sehr different. Werden Malzextrakt und Weizenmehl — in äquivalenten Mengen — jede Substanz für sich der Gärung ausgesetzt, dann wird Malzextrakt viel intensiver vergärt. Mischt man beide Kohlehydrate in äquivalenter Dosis miteinander, dann zeigt sich, daß die Bakterien nun nicht zuerst das leicht vergärbare Malz abbauen und dann erst das Weizenmehl aufspalten, sondern sie verteilen sich auf beide Kohlehydrate. Dabei entsteht nun nicht sogleich eine größere Quantität von Gärungssäuren, wie man infolge der Addition der beiden Stoffe erwarten müßte, sondern es resultiert sogar anfänglich eine Verlangsamung des Gärungsprozesses, eine „Gärungsdepression“. Erst nachdem die Hydrolyse der Weizenstärke vorgeschritten und der Zerfall des Stärkekohlehydrates sich vollzogen hat, steigt die Gärungsintensität rapide an.

Die experimentellen Beweise für die Beobachtung habe ich an anderer Stelle (Monatsschrift f. Kinderheilk. 10. Nr. 6) niedergelegt. Hier will ich nur einige charakteristische Versuchsergebnisse kurz wiedergeben.

Versuchsanordnung.

1,05 Weizenstärke }
1,1 Haferstärke } je = 1,0 Dextrose.
16,6 ccm Malzextraktlösung }

Weizen- und Haferstärke werden mit 50 ccm kaltem dest. Wasser versetzt, darauf mit 100 ccm siedendem dest. Wasser verrührt und auf Zimmertemperatur abkühlen gelassen. Dann Zusatz von Milchsäurebacillen oder Filtrat einer Brustkindstuhlaufschwemmung in dest.

Wasser. Thermostat. Titration der gebildeten Säuremengen mit N/10 Lauge unter Phenolphthalein als Indikator (4 Tropfen 1 Proz. alkohol. Lösung).

I.

		Acidität n. 12 Stunden:
A.	Weizen und Malzlösung	= 7,4
	Hafer und Malzlösung	= 11,5
B.	Weizen (allein)	= 4,9
	Hafer (allein)	= 7,0
C.	Malzlösung (allein)	= 7,7

Ergebnis:

1. Weizenmehl vergärt schwerer als Malzextrakt; Hafermehl desgleichen, wenn auch die leichtere Abbaufähigkeit dieses Mehles gegenüber Weizen deutlich in Erscheinung tritt.
2. Nach 12 Stunden ist die Acidität der Kombination: Weizen und Malz geringer als die der einfachen Malzlösung, ein Zeichen, daß das schwer vergärbare Weizenmehl die Säurebildung verlangsamt.

II.

A.	Weizen und 50 ccm Milchsäurebacillenaufschw.	= 2,2
	Hafer „ 50 „ „	= 4,3
B.	Weizen „ 50 „ „ und 16,6 ccm Malzlösung	= 9,0
	Hafer und 100 ccm Milchsäurebacillenaufschw. und 16,6 ccm Malzlösung	= 10,9
C.	16,6 ccm Malzlösung u. 50 ccm Milchsäurebacillenaufschwemmung	= 9,2

Trotzdem die Kombination: Weizenmehl und Malz der doppelten Bakterienmenge ausgesetzt wird, bleibt die Gärungsdepression bestehen.

Die Addition von Weizen zur Malzlösung führt also entgegen der Erwartung nicht zu einer sofortigen Steigerung der Säurebildung. Beim Hafer fehlt die Gärungsdepression meistenteils, was bei der leichten Vergärbarkeit seines Stärkekohlehydrates einleuchtet.

Durch diese Feststellungen glaube ich eine Tatsache aus der Ernährungstherapie des Säuglings befriedigender erklären zu können, als es bisher geschah. Keller[93]) beobachtete bei Zusatz von Malzextrakt zur Milch häufig Diarrhöen, die aber zurückgingen, sobald der Milch-Malzextraktmischung Weizenmehl zugesetzt wurde. Keller glaubte den bei der Stärkehydrolyse entstehenden Kleister für diesen heilsamen Effekt verantwortlich machen zu müssen. Er soll wie eine schützende Schicht sich zwischen die reizenden Gärungssäuren des Malzextraktes und die Dünndarmschleimhaut legen.

Brücke[26]) konnte bei mit Stärke gefütterten Hunden im Magen und Dünndarm keinen Stärkekleister wiederfinden, selbst dann nicht, „wenn noch beträchtliche Mengen unveränderter Stärke vorhanden waren".

Das Zwischenstadium der Stärkeverflüssigung ist also ein zu kurzfristiges, um eine Schutzwirkung im Sinne Kellers ausüben zu können.

Die Milch-Malzmischung ist ein ausgezeichneter Nährboden, der die Virulenz der Gärungserreger stark steigert. Das Erscheinen des Weizenmehls im Dünndarm hat nun aber eine Verschiebung in der Tätigkeit der Saccharolyten zur Folge. Diese haben ihren Angriff jetzt nach zwei Seiten zu richten: sie müssen Mehl- und Malzextrakt zugleich abbauen. Das Weizenmehl lenkt also einen Teil der Darmflora vom Malzextrakt ab und fixiert ihn intensiv an sein eigenes, schwer zu verarbeitendes Stärkekohlehydrat. Das gleiche gilt auch für den Enzymstrom, der ebenfalls genötigt wird, nach zwei Richtungen hin sich zu teilen. Als Ergebnis resultiert dann eine anfängliche Depression, eine Dämpfung der Gärungsprozesse. Es treten jetzt nicht mehr wie vorher die massenhaften Zuckerabbauprodukte auf.

Rietschel[156]) äußert vom klinischen Standpunkte aus eine ähnliche Auffassung: „Das Mehl hat wohl außerdem noch den Vorteil, daß es die rasche Vergärung, der Zucker — besonders Rohrzucker — verfällt, hintanhält.“

Die Bedeutung des Mehles für die Darmflora ist wohl bis jetzt noch nicht systematisch untersucht worden. Reine Mehllösungen begünstigen nach Sittler[186]) das Auftreten einer Bifidusflora. Präparierten Kindermehlen geht diese bedeutsame Fähigkeit mehr oder minder ab. Nach Strasburger[179]) soll die normale Darmflora Dextrin nicht vergären können. Überhaupt sind — nach Fuhrmann[59]) — diastasierende Fermente bei Darmbakterien selten. Auch Pfaundler[148]) fand, daß Bact. coli weder bei Sauerstoffzutritt noch Abschluß lösliche Stärke nennenswert zersetzte.

Und doch ist es nicht ausgeschlossen, daß die Mehle selbst in den kleinen Mengen, die man Säuglingen zu geben pflegt, eine noch nicht zu übersehende biologische Bedeutung für die Darmflora haben.

Klinisch spricht manches für diese Annahme. Schon Gregor[63]) berichtete über die auffallende Ähnlichkeit des bakterioskopischen Stuhlbildes bei Malzsuppen- und Brustkindern. In beiden Fällen das Überwiegen der bekannten grampositiven Flora. Es scheint sehr die Frage, ob dem Malzextrakt diese Fähigkeit als Bifiduswecker zukommt. Denn bei Milch-Malzextrakt kommt es meist nicht zu dieser Flora. Und Maltose erzeugt einen keineswegs bakterienreichen Stuhl, ja Usuki[198]) sah bei Verwendung reiner Maltose Seifenstuhl. Es hat also die Annahme Wahrscheinlichkeit, daß dem Weizenmehl dieser eigentümliche Effekt zukommt. Dafür würde ferner sprechen, daß man bei reichlicher Milchzuckerzufuhr zur Milch häufig eine Bifidusflora findet. Die Analogie zwischen dem relativ schwer abbaubaren Weizenstärkekohlehydrat und dem gleichfalls schwer resorbierbaren Milchzucker liegt auf der Hand.

Für die Annahme einer **ätiologischen Beziehung der Darmflora zum Krankheitsbild des Mehlnährschadens** liegt bisher kein Grund vor.

Der Mehlnährschaden ist eine eigenartige Erscheinungsform protrahierter einseitiger und unzureichender Ernährung.

Die Pastositas des Säuglings mit Mehlnährschaden beruht wahrscheinlich auf der Bilduug eines sehr wasserreichen eigentümlichen Fettgewebes. Es ist aus der Tierphysiologie her bekannt, daß es selbst bei völligem Fehlen von Eiweiß in der Nahrung bei einer kohlehydratreichen Nahrung zur Fettmast kommen kann.

Für die Vermutung von Hößlins[83]), daß das „ganze Bild des Mehlnährschadens auf eine noch nicht genügende Adaption für Stärkeverdauung hinweist", liegen gar keine Beweisgründe vor. Daß gelegentlich freie Stärke bei manchen im übrigen gut gedeihenden Kindern im Stuhl unverändert wiedererscheint und Ähnliches sich häufig bei Säuglingen findet, ist ebenso wohlbekannt, wie die Tatsache, daß schon Säuglinge der ersten Lebenstage Stärke zu verdauen vermögen.

Naturgemäß findet man beim Mehlnährschaden eine exquisit saccharolytische Darmflora. Die Sektionen decken häufig Fettlebern auf. Wo dieselbe nicht als Folge gleichzeitig vorhandener infektiöser Prozesse anzusehen ist, spricht sie für die ausschließliche Verwertung des Kohlehydrates auf anhepatischem Wege. Die Leber ist glykogenarm und füllt sich mit Fett, das der Körper aus seinen Depots einschmilzt. Sind diese Fettdepots erschöpft, dann kann es auch nicht mehr zur Fettinfiltration der Leber kommen.

Beim Mehlnährschaden reicht natürlich das eingeführte Eiweiß zur Deckung des Stickstoffbedarfes nicht aus. Immerhin wird der Säuglingsorganismus auch hier versuchen, seinen Energiebedarf in erster Linie mit dem reichlich zugeführten Kohlehydrat zu decken.

Nach Voit und seinen Schülern verbrennt der Körper zunächst verabreichte Kohlehydrate vollständig und zieht erst, wenn sie zur Deckung des Bedarfes an Energie nicht ausreichen, Fett in die Oxydationsprozesse hinein. O. Müller*) veröffentlichte dagegen jüngst aus dem Zuntzschen Laboratorium eine Studie, in der er feststellte, daß bei Verabreichung großer Kohlehydratmengen nach einer Hungerperiode der größte Teil der Kohlehydrate als Glykogen aufgespeichert und dafür Fett verbraucht werde.

Häufig ist auch die Fettzufuhr — begründet durch die regionäre Gepflogenheit, die Mehl- bzw. Schleimabkochung mit Butter zu versetzen — nicht unbedeutend. Die Stickstoffabgabe wird also von dem Bestand des Körpers an Fettgeweben abhängen, genau wie ein fettarmer Hund mehr Harnstickstoff ausscheidet, als ein fettreicher.

Die Hypothese Rietschels[156]), „ob nicht das Mehl oder der Zucker die Antipoden zum Fett darstellen und ebenso wie das Fett spezifische Störungen im Stoffwechsel hervorrufen können", scheint mir vorläufig nicht wahrscheinlich. Ich will allerdings dahingestellt sein lassen, ob nicht der Körperzustand des Säuglings mit Mehlnährschaden die Ver-

---

*) O. Müller, Über die Verdauungsarbeit nach Kohlehydratnahrung usw. Berlin 1910.

dauungsfähigkeit für Mehl sowohl wie Eiweiß und Fett herabsetzt. Es ist aus der Tierphysiologie her bekannt, daß Stickstoffhunger die Rohfaserausnutzung bedeutend vermindert. „Ein Kaninchen, das im N-Gleichgewicht 57,64 Proz. Rohfaser verdaute, nutzte im N-Hunger nur 34,29 Proz. aus (Knieriem[100]).

Nach Sittler[186]) überwiegen in der Stuhlflora des Mehlnährschadens: Bact. coli, Bact. lact. aerogenes und der Enterococcus. Die Folgen der Mehlschädigungen sollen „zum Teile mit auf die Tätigkeit der abnormen, hier vorkommenden Darmflora zu setzen" sein — eine Auffassung, die der Begründung entbehrt, ebenso wie die „eventuelle Mitwirkung der Darmflora" bei der Pathogenese des Mehlnährschadens abgelehnt werden muß.

Ob beim **Milchnährschaden** die Darmflora möglicherweise eine pathologische Rolle spielt, wie Sittler andeutet, will ich dahingestellt sein lassen. Ähnliche Auffassungen treten in dem jüngst erschienenen Aufsatz von Kohlbrugge[102]) über Gärungskrankheiten zutage. Nach der Ansicht dieses Autors soll einseitige stärkehaltige oder an Kohlehydraten reiche Nahrung — und zwar je mehr leicht vergärbare und lösliche Stärke sie enthält, um so schneller — gärungserregenden Mikroorganismen Gelegenheit zur Ansiedelung im Darm geben, wodurch die normale Flora verdrängt und die Autosterilisation aufgehoben wird. Diese Mikroben rufen Gärungskrankheiten hervor, wie Barlowsche Krankheit, Cholera nostras, Skorbut der Erwachsenen, Aphthae tropicae, Beriberi usw. Die Gärungsprodukte sind vermutlich nicht schuld an diesen Gärungskrankheiten. Einer dieser Mikroben, der „Bacillus oryzae, der Reisstärke vergärende Aerobier", ist ubiquitär und eingehend von Kohlbrugge studiert worden. Er gehört zu einer Gruppe, die viele, schwer trennbare Varietäten hat und scheint der Familie der Essigsäurebildner ähnlich oder verwandt zu sein. Die Entwickelung dieser Bakterien im Darm geht nur dann ungestört vor sich, wenn eine einseitige, säurearme Nahrung ihr Wachstum nicht hemmt. Sie kommen in allen Cerealien vor.

Entwicklungshemmend wirken alle Nahrungsmittel, die freie Säure enthalten oder starke Gärungssäuren im Darm frei werden lassen.

Biologisch scheinen diese Mikroorganismen sich den Infektionserregern ähnlich zu verhalten. Denn sie werden schädigend „nur bei örtlich entstandener Virulenz" oder „bei ihnen sonst weniger zusagendem Nährboden im Darm".

Kohlbrugge will in Konsequenz dieser Gedankengänge bei Sommerdiarrhöe von Säuglingen und Erwachsenen gute Heilerfolge erzielt haben: durch rohe, verdünnte Milch, Zitronensaft, Salzsäure bei Säuglingen, durch dieselbe Diät unter Zugabe von Früchten, „sauren Gurken" (?) bei Erwachsenen. Todesfälle hat er bei dieser Therapie — der Gemüse-, Frucht- und Rohmilchdiät — nicht gesehen.

Der Pädiater erinnert sich bei diesen stark ins Hypothetische gehenden Ausführungen eines ähnlichen Gedankens, den Schloßmann[176]) einst ausgesprochen hat: der Mehlzersetzungsintoxikation. Er sagte damals: „Ich kann mich des Eindruckes nicht erwehren, daß Zersetzungs-

produkte des Mehles ebenso schwere Folgeerscheinungen nach sich ziehen können, wie die des Eiweißes.“ „Ich glaube auch nicht, daß der Milchzucker der Nahrung allein imstande ist, derartige schwere Gärungsdurchfälle herbeizuführen“ . . . Schloßmann gab verdünnte Sahne als Nahrung und sah bei dieser Diät rasche Besserung.

Ich erinnere bei dieser Therapie an das von Rubner behauptete stark gärungswidrige Vermögen des Fettes.

In der Klinik hat die Mehlzersetzungsintoxikation sich kein Bürgerrecht verschaffen können und hat dem Mehlnährschaden Czernys Platz gemacht. Aber gegenüber den Ausführungen Kohlbrugges verdient diese Reminiszenz aus der Pädiatrie hervorgehoben zu werden.

Schloßmann[176]) beobachtete bei seinen Vergärungsversuchen von Amylum-Bouillonlösungen durch Fäcesbakterien, Reinkulturen von Bac. lactis aerogenes und Bac. coli regelmäßig Auftreten von großen Mengen freien Stickstoffs: „Nitrolyse“*). König, Spieckermann und Ohlig (zitiert nach Kruse[106]) fanden gleichfalls, daß Heubacillen freien Stickstoff auf organischen Nährböden erzeugen konnten (1903). Die Autoren machten durch diese Feststellung Opposition gegen die allgemeine Anschauung, daß bei der Darmfäulnis und Gärung kein elementarer Stickstoff frei werde. Schittenhelm und Schröter[175]) traten später ebenfalls mit ähnlichen Angaben auf.

Es hatte also den Anschein, als ob die Lehrmeinung, daß die Stickstoffabspaltung aus Nitraten in den Darmfäulnisprodukten durch denitrifizierende Darmbakterien die einzige Quelle der Stickstoffgärung sei, auf irriger Basis beruhte.

Durch Oppenheimer[140]) scheint nun aber die Streitfrage entschieden zu sein. Er wies erstens nach, daß die Befunde Schittenhelms über die Stickstoffgärung durch Fäulnisbakterien auf Versuchsfehlern beruhten. Auf Grund eigener Versuche kam er dann zu dem Ergebnis, „daß auch der Darm der Pflanzenfresser bei gewöhnlicher Kost ein Gas liefert, das frei von Stickstoff ist“. Da bei Fleischfressern eine nennenswerte Darmgärung überhaupt nicht vorhanden ist, so erübrigen sich nach Oppenheimers Ansicht entsprechende weitere Versuche. Oppenheimer bestätigt ferner die Tatsache, daß im Darm der Pflanzenfresser denitrifizierende Bakterien vorkommen, die etwaige in der Nahrung enthaltene Nitrite zersetzen und aus ihnen Stickstoff in Freiheit setzen.

Diese Bakterien kommen im Kot der Herbivoren vor, sollen jedoch im Darm anderer Tiere nicht vegetieren. Sie sind übrigens nach Kruse allesamt „unfähig, Kohlehydrate zu vergären“. Der von ihnen gelieferte Gärungsstickstoff entstammt also nativen Nitriten der Nahrung oder Nitraten, die im Darm zu Nitriten reduziert worden sind, wozu ja die meisten Darmbakterien befähigt sind. Auch die bei saurer Reaktion vor sich gehende „saure“ Stickstoffgärung, die „in-

*) Mir scheint, die Bezeichnung Kruses „Stickstoffgärung“ treffender zu sein. Vergleiche hierzu ferner die Kritik Quests im Jahrb. f. Kinderheilk. 1904.

direkte Denitrifikation", für die der Mehlnährboden und die Anwesenheit von Säurebildnern gute Vorbedingungen abgäben, kommt eben wegen Mangel an Nitriten nicht in Betracht. Im übrigen führt ein Eingehen auf diese komplizierten Verhältnisse zu weit von meinem Thema ab. Aus allem folgt, daß dieser Gärungsstickstoff für den menschlichen Organismus, falls er überhaupt bei ihm gebildet wird, gar nicht in Betracht kommt. Auch die Mehle haben in dieser Hinsicht keine biologische Bedeutung. Es handelt sich hier nicht um metabolisch entstandenen und demgemäß für den Stoffhaushalt bedeutungsvollen Stickstoff.

Leicht oxydierbare Stoffe begünstigen nach Kruse die Stickstoffgärung, doch spielt hierbei das Wahlvermögen der nitrolytischen Bakterien eine große Rolle. Schon die tief aufgespaltenen Kohlehydrate verhalten sich in dieser Beziehung recht schwankend. Es ist daher erst recht die Frage, ob die schwer vergärbaren Mehle als leicht oxydierbare Stoffe im Sinne Kruses gelten können.

Die Darmgase sind nach Moro[136]) insofern von Bedeutung, als die Durchmischung des Chymus mit Gasbläschen einen leichteren Transport gewährleistet und die Entfaltung der Darmschlingen durch Gas zu einer Vergrößerung der resorbierenden Schleimhautoberfläche beiträgt.

Endlich stellt derselbe Autor auch Betrachtungen darüber an, daß die Füllung der Darmschlingen mit Gasen für die Topographie der Abdominalorgane wichtig sei. „Man kann sich wohl leicht vorstellen, daß ein gasleerer Darm eine Störung in der natürlichen Lage der Bauchorgane zur Folge haben könnte. Der gasgefüllte Darm bildet hingegen für die Baucheingeweide ein weiches Polster, und es hat den Anschein, daß der in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehende Gasabgang mit der Bildung neuer Gase die intestinale Statik regulatorisch beeinflußt." „Es ist möglich, daß durch die Gasfüllung der Darmschlingen ihre Beweglichkeit und Verschieblichkeit erleichtert wird."

Während die Qualität der Magengase von der Ernährung unabhängig ist, gilt das nicht für die Gase des Darmtraktus. Soweit die spärliche Literatur Schlüsse erlaubt, scheinen Wasserstoff- und Stickstoffquantität in den Darmgasen eine Gesetzmäßigkeit zu beobachten. Mit steigender Menge des einen Gases sinkt diejenige des anderen. Große H-Mengen liefert kohlehydratreiche Ernährung (Quest[152]); demgemäß findet sich also wenig „Gärungsstickstoff". Bei reiner Mehlkost sind die Darmgase bisher noch nicht analysiert worden.

Es ist bekannt, daß die Gegenwart von Salzen in den Nährböden das Wachstum der Bakterien eminent beeinflußt und ihre biologischen Leistungen eingreifend umzugestalten vermag. In den Betrachtungen am Schluß dieser Arbeit bin ich auf diese Seite der Biologie der Darmflora näher eingegangen.

Auch die Frage: „Warum vertragen Brustkinder im allgemeinen eher amylaceenhaltige Beikost als Flaschenkinder?" findet dort ihre Besprechung.

Endlich verweise ich noch auf einen letzten, ebenfalls im Schlußkapitel abgehandelten, mir beachtenswert erscheinenden Punkt: die

möglicherweise spezifische*) Bedeutung der Mehle für die Gestaltung und Funktion der Säuglingsdarmflora, dergestalt, daß eine Allergie des Körpers in bezug auf den Ablauf der Verdauung und Assimilation der Nahrung bewirkt wird.

C. Gärungsprodukte. Cellulose.

Gärungsprodukte.

Die Tatsache, daß in der Stuhlflora des Brustkindes — also dem physiologischen Paradigma — die Gärungserreger überwiegen, ja daß die drei Haupttypen der Bakterienflora des natürlich genährten Säuglings: Bact. coli, Bact. lact. aerogenes (Escherich) = Bact. ac. lactici (Hüppe) und Bacillus bifidus Säurebildner, Gärungserreger sind, mußte einen Fingerzeig abgeben, daß die Rolle der Gärungssäuren nicht allein mit den subalternen Beziehungen zur Peristaltik erschöpft sein konnte. In der Flora des künstlich genährten Säuglings überwiegen die Gärungsbildner bei weitem nicht in diesem Maße, sobald jedoch im Nährsubstrat die Kohlehydrate vorherrschen, werden die Proteolyten energisch zurückgedrängt. Die Untersuchungen über die saure Reaktion der Nahrung, über die Bedeutung der Milchsäure für den organischen und anorganischen Stoffwechsel bestätigten die Vermutung Czernys, daß zwischen saurer Gärung der Nahrung und Stoffumsatz tiefere und wichtigere Wechselbeziehungen bestanden als man bisher annahm. Die Bedeutung der Gärungssäuren wurde in ein neues Licht gesetzt, und es wurde von diesem Gesichtspunkte aus das Mehlproblem wieder aktuell, denn die Ergebnisse neuerer Forschungen zeigten, daß der Abbau der Amylaceen je nach dem Artcharakter des Amylums mehr oder minder stark zu nicht reduzierenden Körpern führte, d. h. auf dem Wege der Vergärung von statten geht.

Den Anteil der Bakterien an der Amylolyse und Vergärung habe ich schon besprochen. Es erübrigt jetzt noch, die Gärungsprodukte ins Auge zu fassen.

Schloßmann[176]) fand, daß Bact. lact. aerogenes von einer $^1/_2$ proz. Kleisterlösung aerob 57,4 Proz., anaerob aber 88,7 Proz. zersetzte. Fast $^9/_{10}$ des Kohlehydratgehaltes waren in 72 Stunden zerlegt. Schloßmann konnte in keiner Phase seiner Mehlzersetzungsversuche Zucker nachweisen. Es entstehen vielmehr durch die Tätigkeit der Gärungserreger des Säuglingsdarms organische Säuren, wie Essigsäure, Buttersäure, Propionsäure usw.

Die Spaltungsgärungen der hydrolysierten Amylaceen bewegen sich in ganz verschiedenen Richtungen als milchsaure, essigsaure, buttersaure, alkoholische und Methangärung, fast immer kombiniert außerdem mit ameisensauren, propionsauren, bernsteinsauren Gärungsprozessen und der Bildung von Wasserstoff. Welche Faktoren dies komplizierte Getriebe regulieren, ist unbekannt. Eine planvolle Einwirkung auf

*) Von einer „spezifischen" Mehlwirkung zu sprechen ist gestattet, wenn wir uns an die Verhältnisse bei Diabetes erinnern.

die Darmgärung nach dieser oder jener Richtung hin ist uns bisher versagt.

Es ist nicht unmöglich, daß beim Mehlabbau die Bildung von Alkohol eine größere Rolle spielt als bei dem Abbau der Mono- und Disaccharide, wenngleich hierüber noch keine Untersuchungen vorliegen. Beijerinck[10]) will bei der Mehlgärung durch den Amylobakter butylicus Butyl- und Propylalkohol gefunden haben, Bredermann besonders bei der Vergärung von Weizenkleie und Weizenmehl, nicht dagegen bei Milch und Dextrose (zitiert nach Kruse[106]).

Allerdings geben die Autoren die Möglichkeit zu, den Alkohol auch aus anderer Quelle, den Aminosäuren, herleiten zu können. De Groot[65]) fand ebenfalls Alkohol und Aldehyd von den Darmbakterien gebildet, und zwar nur aus Kohlehydraten, nicht aus Eiweiß und Rohfaser.

Weizenbrot enthält immer Alkohol. Die hohen Werte, die Balas[6]) angab — 0,2 bis 0,4 Proz. — wurden von Pohl[150]) nachgeprüft und auf 0,0744 g für 100 g. Sauerteigweizenbrot und 0,0547 für 100 g Preßhefeweizenbrot reduziert.

Über die Qualität der Gärungssäuren läßt sich bis heute wenig Bestimmtes aussagen. Schon bezüglich der Milchsäurebildung im Magen liegt ein Chaos von Befunden vor, und mit der Darmgärung, die noch schwieriger studierbar ist als jene, verhält es sich ähnlich. Nach Nencki und Sieber[123]) ist der Chymus im ganzen Dünndarm sauer. Die Ursache der sauren Reaktion ist unzweifelhaft in der Anwesenheit organischer Säuren zu suchen, die sich aus der Mehlzersetzung herleiten. Wieviel Mehl vergärt wird, hängt von der Virulenz der Darmflora und ihrer Zusammensetzung ab.

Ich habe in meiner Arbeit: „Milchsäure und Säuglingsstoffwechsel" die einschlägige Literatur zusammengestellt und muß auf das Referat über dieses wenig erquickliche Kapitel unserer „Kenntnisse" verweisen.

Exakt nachgewiesen ist für den Säugling weder milchsaure noch andersartige Darmgärung. Aber um indirekte Beweise sind wir nicht verlegen, und der heuristische Wert der Gärungshypothese ist von allen Theorien für die Pädiatrie vielleicht der fruchtbarste und segensreichste gewesen. Ganze Kapitel aus der Lehre von der Ernährungstherapie gesunder und kranker Säuglinge ruhen auf dieser Grundlage.

Beim normalen Mehlabbau treten Gärungssäuren auf, aber Qualität und Menge ist unbekannt. In der Hauptsache dürften organische Säuren vom Typ der Milchsäure usw. in Betracht kommen. Strasburger[179]) vertritt die gleiche Meinung. Auch Kohlbrugge[101]) glaubt, daß essig- und buttersaure Gärung viel seltener sind, desgl. die Bildung von Alkohol. Kellner[95, 96]) fand gleichfalls nach Verfütterung von Disacchariden Milchsäure im Darm. Dagegen entscheidet sich Baginsky (zitiert nach Czerny-Keller), wie auch Nencki und Sieber[123]) für die Essigsäure als Hauptprodukt der Gärung. Das Bact. lact. aerogenes soll besonders acetophil sein Hedenius[72]) fand — ohne sich genauer über den Charakter der Säure auszusprechen — hohe Säurezahlen bei Titration der

Fäces und nimmt an, daß die Gärungsprozesse bei mit Kohlehydraten genährten Säuglingen sehr hochgradig gewesen sein müssen. Beim Hafer habe ich — per exclusionem, angenommen, daß Kohlehydratsäuren: Glykonsäure, Glykosamin, Zuckersäure das Hauptprodukt der Darmgärung bilden, weil nur so die günstige Wirkung bei Diabetes zu erklären ist. Ein solcher Abbau wird von Rosenfeld auch für die Dextrose angenommen, wenn sie parenteral zugeführt wird, und die Physiologen[159]) anerkennen den bakteriellen Abbaumodus von Kohlehydraten im oben von mir angenommenen Sinne.

Am wenigsten Säure liefert die Weizenstärke, beim Roggen steigt die Menge bereits, noch mehr bei der Gerste und wird am stärksten beim Hafer.

Daß die Gärungssäuren als Nährstoffe betrachtet im Rufe einer gewissen Minderwertigkeit stehen, ist bekannt. Am günstigsten liegen noch die Verhältnisse bei der Milchsäure. v. Mering und Zuntz (zitiert nach Kellner) wiesen nach, daß sie den Sauerstoffverbrauch nicht steigert, während dies bei der Essigsäure und Buttersäure der Fall war. Essigsaures Natron erhöhte, einem Kaninchen infundiert, den Sauerstoff um 10—18 Proz. Essigsäure vermag also Körpermaterial nicht isodynam zu vertreten. Sie ist zwar nach Weiske[207]) nicht eiweißsparend, kann aber, wie Mallèvre[125]) nachgewiesen hat, N-freies Material (Fett) am Hungertier vor der Oxydation schützen. Sie hat also einen relativen Nährwert.

Besser liegen die Verhältnisse bei der Milchsäure. „Die Beigabe von 60 g Milchsäure hatte einen nicht unwesentlichen Eiweißansatz am Körper bewirkt und zwar dadurch, daß sie den Stickstoffumsatz verminderte" (Weiske)*). Eine Steigerung der Milchsäurebeigabe führte keine stärkere Eiweißmast herbei, sondern bewirkte eher eine Verminderung der N-Retention. Ganz ähnlich wie die 60 g Milchsäure wirkten 60 g Dextrose.

Im Gegensatz dazu wirkten 60 g Essigsäure (gleichfalls als Salz gegeben) nicht eiweißsparend. Also ein wichtiger Unterschied. (Stoffwechselversuche am Tier von Weiske und Flechsig[209]). Ein Hammel wurde von Kellner[95, 96]) mit Maisschrot und Kochsalz gefüttert und setzte 9,4 Eiweiß und 103,1 Fett an. Nach Zulage von 36,0 Milchsäure + 15,0 Ca. lact. setzte er 15,5 Eiweiß und 104,2 Fett an. Also ein geringer, aber doch unverkennbar günstiger Einfluß der Milchsäure. Freilich können wir bei Herbivoren, bei deren Verdauung die Gärungsprozesse so vorwiegen, keine derartigen Ausschläge erwarten wie beim erwachsenen Omnivoren, bei dem die Gärungsprozesse sich in bescheidenen Grenzen halten. Ich habe nachgewiesen, daß geringe Gaben Milchsäure, per os verabfolgt, den gesamten Stoffwechsel insofern beeinflußten, als die organischen wie anorganischen Nahrungskomponenten höhere Retentionszahlen aufwiesen. Erst wenn die Säurezufuhr zu einer Höhe gesteigert wurde, wie sie allerdings innerhalb des Organismus

*) Zit. nach Kellner[95]).

normalerweise niemals zu erwarten ist, trat ein vollkommener Umschlag in der tonisierenden Wirkung ein.

Die organischen Säuren werden also, soweit sie nicht zur Schlackenbildung führen, in allerdings uns leider noch völlig rätselhafter Weise, im Stoffwechsel verwendet.

Ähnlich wie die Essigsäure verhält sich Buttersäure. Auch Natr. butyr. spart Körperfett, aber auch nicht entsprechend dem Wärmewert seiner völligen Verbrennung. Der O-Verbrauch steigt um 7—8 Proz. Immerhin nimmt Munk (zitiert nach Kellner[95]) für die Buttersäure günstigere Nutzungswerte an als für die Essigsäure; es gelang ihm nach Infundierung von Natr. butyr. nur „Spuren“ im Harn aufzufinden. Andererseits berichtet auch Weiske, daß er von per os verabfolgtem essigsaurem Natron nichts im Harn nachweisen konnte. Doch sind in der Literatur auch gegenteilige Befunde niedergelegt.

Wie groß im allgemeinen die Quantität der gebildeten verschiedenen Gärungssäuren ist, hängt von zu vielen Faktoren ab, um eine Schätzung zu erlauben. Macfadyen, Nencki und Sieber[123]) stellten beim Erwachsenen, bei dem bekanntlich die Darmgärung keine große Rolle spielt, aus 2 Kilo Darminhalt 1,5 flüchtige Fettsäuren dar, die fast nur aus Essigsäure bestanden. Über die Quantität der Gärungssäuren gibt ein Versuch von Lehmann[115]) Auskunft. Dieser Autor ließ den Duodenalinhalt von Pferden in Alkohol einfließen und erhielt hierbei massenhaft milchsauren Kalk (zit. nach Maly in Hermann, Handbuch d. Physiol. 5. 2).

Im wesentlichen ist also die Milchsäure als die normale Säure des Kinderstuhles zu betrachten*). Da Milchsäure im Gegensatz zu allen anderen homologen organischen Säuren den Darm sehr wenig reizt, ist es nach Strasburger sehr zweckmäßig, daß beim Säugling die Milchsäuregärung vorwiegt.

Mit der Anschauung, daß diese Säuren nur Abfallprodukte darstellen, müssen wir brechen.

Wir haben gesehen, daß die Gärungssäuren, nach dem Gesetz der Isodynamie betrachtet, zwar minderwertig, aber keineswegs völlig nutzlos im Körper entstehen und verbrannt werden.

Beim Pflanzenfresser sind die Energieverluste durch die Summation aller Gärungsprozesse allerdings ganz enorm. So beträgt z. B. beim Stärkemehl der Energieverlust nach Kellner 43,6 Proz., beim Rohrzucker gar 54,8 Proz. Namentlich der für die Darmmikroben leicht angreifbare Rohrzucker schneidet ganz erstaunlich schlecht ab. Beim Menschen freilich wird die Einbuße nicht so groß sein.

Nun kann zwar der Nutzungswert eines speziellen Stoffes gering, ja schlechter als derjenige sein, den er ersetzt, und dennoch kann er mittelbar in Wechselbeziehungen zum Stoffwechsel treten, die von höchster Wichtigkeit sind.

---

*) Schmidt-Strasburger, Die Fäces des Menschen. 1905. S. 207.

Ich verweise hier auf den hochinteressanten Antagonismus von Milchfett und Lebertran. Die Nutzungswerte beider Stoffe sind von belangloser Differenz. Während aber das Milchfett gegebenenfalls zur negativen Kalkbilanz führt, sistiert unter Lebertran der Kalkverlust und resultiert schließlich eine positive Bilanz.

Usuki[128]) weist ebenfalls darauf hin, „daß die Ausnutzungsgröße eines Nahrungsbestandteiles nicht immer der richtige Maßstab für seine Zweckmäßigkeit ist". Denn er fand Milch-Maltose besser ausgenutzt als Milch-Malzextrakt. Dagegen blieben die Seifenstühle des Säuglings mit Milchnährschaden bei der ersten Kombination unbeeinflußt, während der therapeutische Erfolg von Malzextraktzulage ja bekannt ist.

Die Verluste durch Gärungen sind also nur scheinbare. Was die Methanbildung anbelangt, so ist hier eine Einbuße an Nährwert allerdings sichergestellt. Von je 100,0 Stärkemehl und Rohrzucker entstehen nach Kellner[95]) bei der Verdauung 3,17 bzw. 2,84 Methan. Es gehen beim Stärkemehl somit 10,1 Proz., beim Rohrzucker 9,6 Proz. potentielle Energie verloren, wenn 1,0 Methan zu 13334 kl. Kalorien gerechnet wird. An nutzbarer Energie repräsentiert somit die Stärke 3761 Kal. = 89,9 Proz., der Rohrzucker 3576 Kal. = 90,4 Proz.

An dieser Stelle sei in Kürze auf die Verwertung der den Amylaceen ja sehr nahe verwandten Cellulose eingegangen, die in Gestalt von Gemüse auch in der Säuglingsernährung viel verwendet wird.

Man hat noch vor kurzem jeden Nährwert der Cellulose für den Menschen geleugnet. Diese Ansicht ist heute nicht mehr aufrecht zu erhalten. Die außerordentlich schwere Aufspaltbarkeit des Cellulosekohlehydrates ist bekannt. Für den Hund beispielsweise ist Cellulose völlig unverdaulich [174]). Nicht jedoch für den Menschen. Der menschliche Organismus vermag Cellulose zu verwerten, aber in individuell verschiedenem Grade. Auch sind die einzelnen cellulosehaltigen Nahrungsmittel ganz außerordentlich verschieden hinsichtlich der Verdaulichkeit; es gibt harte Rohfaser (Kohlrabi) und zarte Rohfaser (Salat, Spinat).

Die Resorption und Assimilation der Cerealien und Gemüse geht quantitativ und qualitativ verschiedenartige Wege, je nach der Form, in der sie dem Organismus einverleibt werden.

Bei sehr schwer aufspaltbaren Kohlehydraten, z. B. Kartoffelstärkezellencellulose ist oft der Kochprozeß noch unzureichend — die Cellulosehüllen werden nicht gesprengt — um eine einigermaßen gute Assimilation zu erreichen. Hier muß noch vor allem die mechaniche Zerkleinerung zu Hilfe kommen und neuerdings nach A. Schmidt[180]) durch chemische Einflüsse das verbarrikadierte Kohlehydrat mürbe gemacht werden.

Schmidt[180]) konnte den Zerfall von Gemüse dadurch erreichen, daß er die Gemüsestückchen — Kartoffeln, Rüben — erst in dünne Salzsäure, dann in Sodalösung gab. Auf diese Weise — aber nicht bei umgekehrter Manipulation — konnten isolierte Kartoffelzellen erhalten werden.

Er mißt daher den chemischen Komponenten bei der Celluloselösung eine größere Bedeutung bei, als der Lösung durch die Bakterien

bzw. das noch nicht gefundene, hypothetische Celluloseferment, die Cellulase.

Die Resultate waren zwar die gleichen bei Verwendung von Magensaft mit normalem Salzsäuregehalt und alkalischer Pankreatinlösung einerseits, Salzsäure- und Sodalösung andererseits. Die Fermente spielen also hierbei keine wesentliche Rolle. Den Mechanismus dieser chemischen Einwirkung hat man sich nach v. Hößlin[34]) so vorzustellen, daß die Mittellamelle, aus Pektin bestehend, gelöst wird. Die Salzsäure löst den pektinsauren Kalk, wodurch die Pektinsäuren in Freiheit gesetzt werden. Möglicherweise werden auch die Hemicellulosen gelöst, die gegenüber Salzsäure wenig resistent sind.

Reine Cellulose wird weder von HCl + Natriumcarbonat noch von Magen- und Pankreassaft angegriffen (v. Hößlin).

Eine normale Salzsäuresekretion ist also zweifellos von Bedeutung für den Abbau von Gemüse. Bei Subacidität fand man Karotten wenig verändert im Stuhl wieder, die Möhrenpartikelchen waren dagegen destruiert, glasig, weich, bei normaler Magenverdauung. Ganz ähnlich ist der Effekt bei der Kartoffelstärke.

Nun ist aber in einer Hinsicht scharf zu unterscheiden zwischen Rohfaser und Stärke. Anacide Zustände setzen die Rohfaserverdauung herab wie oben geschildert wurde. Nicht dagegen diejenige der Stärke. Anacidität begünstigt erwiesenermaßen die Stärkeausnützung, wobei sich zwischen Kartoffel-, Weizen-, Haferstärke die schon bekannte Differenz der Skala zeigt. Der Grund hierfür liegt nach allgemeiner Anschauung darin, daß herabgesetzte Magensalzsäure eine langdauernde Ptyalinwirkung gestattet. **Ebensosehr kommt aber nach meiner Auffassung die Herabsetzung der baktericiden Wirkung der HCl in Betracht, die per os eingeführten Bakterien werden in ihrer Vermehrung weniger behindert.**

Superacidität beeinträchtigt dagegen die Stärkeausnützung.

Hecht[70]) fand im Stuhl von Säuglingen, an welche Karrottenpüree verfüttert war, den roten Farbstoff der Karotten wieder, aber nicht in kristallinischer Form wie in der frischen Pflanze, sondern gekörnt.

Beim Erwachsenen ist dagegen dies Problem öfters studiert worden, und die Frage steht so, daß ein Ausnützungswert von 44,5—67,5 Proz. (Lohrisch[119, 120]) angenommen wird.

Daß für den Abbau der Rohfaser in erster Linie die Darmflora in Betracht kommt, darf als ausgemacht gelten. **Im Gegensatz zu den amylolytischen Enzymen, den Proteasen und anderen Enzymen, sind in den Getreidekörnern und Mehlen keine Cellulasen vorhanden** (Scheunert und Grimmer, Zeitschr. f. phys. Chem. 48). Es ist bisher zwar nicht gelungen, eine Cellulase beim Menschen zu isolieren oder celluloselösende Darmbakterien zu züchten; dagegen spricht die richtige Deutung der Befunde von Ellenberger und Hofmeister[42]), Holdefleiß[82]), Scheunert[174]) und Hößlin (zitiert nach Cramer und v. Hösslin) für eine bakterielle Cytase. Ohne Bakterien keine vollständige Celluloselösung beim Menschen.

Ob die Cellulose ohne Bakterien nicht ausgenützt werden kann, diese alte Streitfrage ließe sich mit Hilfe der von Nuttal, Thierfelder und Schottelius eingeschlagenen experimentellen Methodik lösen: Verfütterung von steriler chemisch reiner Cellulose an steril aufgezogene und ernährte Tiere. Der keimfreie Organismus müßte ein celluloselösendes Enzym aus sich heraus bilden oder aber die Rohfaser völlig unausgenutzt wieder ausscheiden. Galle, Darmsaft greifen sie nicht an. Das Sekret des Pankreas allein ist ebenfalls ohne jeden Einfluß auf die Hydrolyse der Rohfaser.

Naturgemäß büßt die Cellulose infolge des langdauernden Vergärungsprozesses an Nutzungswert ein = ca. 20 Proz. nach v. Hößlin[35,36]).

Nach Lehmann sollen 100,0 Cellulose 75,0 Rohrzucker an Nutzeffekt äquivalent sein (zitiert nach Kellner[95]).

Ein Abbau über Zucker wird von beachtenswerten Seiten verneint. E. Müller[132]) konnte beispielsweise im Ziegenpansen in keiner Phase der Verdauung Zucker nachweisen und kommt daher zu dem Schluß, daß der Celluloseabbau — bei der Ziege wenigstens — lediglich ein Gärungsprozeß sei.

Bei der Cellulosezersetzung durch anaerobe Bakterien entstehen flüchtige Fettsäuren, vorwiegend Essigsäure und Iso-Buttersäure, aber auch Valeriansäure und Ameisensäure; als Endprodukte Kohlensäure und, je nach dem Gärungserreger, Wasserstoff und Grubengas (Röhmann[159]).

Immerhin haben wir, wie ich schon erwähnt habe, heute keine Veranlassung mehr, diese Vergärungsprodukte lediglich als Ballast, als Luxuskonsumption, als Verlust zu betrachten und, wie Tappeiner[190]) noch tat, „die Hälfte des eingeführten Cellulosequantums für verloren“ anzusehen.

Diese nur teilweise oxydierten Körper gelangen ja größtenteils in den Kreislauf und werden weiterhin total verbrannt, denn sie erscheinen nicht im Harn und nur in belangloser Menge im Kot. Demgemäß wären nach Kellner eigentlich nur das Methan, die Darm-CO_2 sowie die ebenfalls geringfügigen Mengen Wasserstoff und Stickstoff als wirkliche Verluste in Rechnung zu setzen.

Reine Rohfaser und Hemicellulosen steigerten nach Versuchen der Schmidtschen Schule die Glykosurie beim Phlorizindiabetes nicht, können also nicht als Glykogenbildner bezeichnet werden (J. Hoffmann[81]). Sie müssen daher einer schnellen Vergärung anheimgefallen sein. Schmidt und Lohrisch stellen sich vor, daß die Diacellose — ein Hemicellulosenpräparat des Handels — infolge des mäßigen Abbautempos „schluckweise“ ihre Zuckerstufe in den Kreislauf abgibt und daher toleriert wird.

Auch das Weizenmehl wird sehr langsam abgebaut, Kartoffelmehl noch mehr, und beide steigern doch zumeist die Glykosurie! Ich glaube daher, daß die denaturierte Cellulose (Diacellose), die der Verdauung durch Vorbehandlung zugänglich gemacht ist, ferner die leicht löslichen Hemicellulosen einer

raschen Vergärung anheimfallen und anhepatisch verwertet werden.

Es scheint mir von Bedeutung, darauf hinzuweisen, daß bei der Cellulosevergärung von keinem Untersucher Milchsäure gefunden wurde, sondern hauptsächlich Butter-*) und Essigsäure, über deren Beziehungen zum Stoffwechsel analoge eingehende Untersuchungen wie bei der Milchsäure nicht vorliegen und die daher nicht ohne weiteres mit der Milchsäure zu identifizieren sind.

Die Cellulosevergärung ist übrigens, worauf Vogt[201]) aufmerksam macht, ein ausgezeichnetes Beispiel dafür, daß man sich den Gegensatz zwischen Gärung und Fäulnis nicht allzu schematisch vorstellen soll. Die Cellulose vergärt im Dickdarm und kann doch das Auftreten von Eiweißfäulnis nicht verhindern.

Nun nimmt man aber bekanntlich für den Säugling an, daß eben die aus der Milchzuckervergärung sich herleitenden organischen Säuren der Grund für die fehlende Darmfäulnis sein sollen.

Das von Vogt[201]) herangezogene Beispiel der Cellulose ist recht geeignet, gewisse Schwächen des Satzes „Gärung und Fäulnis sind antagonistische Begriffe, d. h. in einem in saurer Gärung begriffenen Medium kann es nicht zu Fäulnis kommen“ zu beleuchten. Die Physiologie — in specie der Herbivoren — lehrt, daß im Enddarm Eiweißfäulnis und Kohlehydratgärung nebeneinander ungestört ablaufen.

Aber man kann auch Einwände erheben. Den ersten habe ich schon erwähnt: die Differenz der in Betracht kommenden organischen Säuren. Milchsäure einerseits, Essigsäure andererseits. Doch auch ohne mich auf die Milchsäure versteifen zu wollen, liegen die Verhältnisse zwischen Dünn- und Dickdarm doch gar zu verschieden. Die schnelle Passage durch den Dünndarm, die anfängliche Keimarmut bzw. später ausgesprochen saccharolytische Bakterienflora gibt dem Eiweiß keine Gelegenheit zu faulen. Der Dickdarm dagegen bildet eine ideale Brutstätte für Fäulniserreger; der Darminhalt stagniert, die Reaktion ist alkalisch.

Ob die Dünndarmbakterien, die speziell Aerobier sind, außerstande sein sollen, Eiweißfäulnis**) zu bewirken, ist noch nicht sicher entschieden. Nach Ansicht Bienstocks[17]) können Aerobier überhaupt nicht Eiweißfäulnis hervorrufen.

Ich glaube daher, daß das Fehlen der Fäulnis im Dünndarm sich erklären läßt, ohne den Tatsachen Zwang anzutun.

Ob die Spaltung, Verseifung und Resorption des Fettes, Beziehungen zu den in Frage stehenden Prozessen hat, scheint noch nicht studiert zu sein.

---

*) Die bei der Cellulosevergärung entstehende Buttersäure soll Isobuttersäure sein, die nicht ketoplastisch wirkt.

**) Escherich spricht von einer Immunität des Caseins gegenüber Bakterieneinwirkung im Darm. In vitro vermögen nach neueren Untersuchungen Saccharolyten bis 10 Proz. Milcheiweiß nach einhalbtägigem Brutschrankaufenthalt zu peptonisieren.

Eine interessante Beobachtung der Tierphysiologen ist die, daß Ölzulage zum Futter die Rohfaserausnutzung steigert.

Beim Rind — aber auch nur bei diesem, nicht z. B. beim Hammel und der Ziege — stieg die Rohfaserausnutzung durch Ölzugabe von 34 auf 53 Proz. (Crusius[36]). Henneberg und Stohmann[75]) bestätigten diese Angabe, fanden auch die Proteinsubstanzen bei Ölzugabe etwas besser ausgenützt. Dagegen setzten Zugaben von Stärke und Rohrzucker durchgängig den Ausnutzungskoeffizienten der Rohfaser herab, (Wicke und Weiske, Hofmeister, Stohmann, zitiert nach Lohrisch[119]).

Brauchbare vergleichsfähige Versuche der pädiatrischen Literatur fehlen.

In diesem Zusammenhange erwähnenswert erscheinen mir endlich Versuche von Weiske. Dieser Autor (Landwirtsch. Jahrb. 21) fand am Kaninchen bei Kalkzulage zum Heu eine Verminderung der Verdauung und Ausnutzung der stickstoffhaltigen Bestandteile des Futters, dagegen wurden Fett, Asche und stickstofffreie Extraktivstoffe besser ausgenutzt.

Bei Haferfütterung und $CaCO_3$-Zulage zeigten sich dagegen keine ungünstigen Rückwirkungen auf den Stoffumsatz. Besonders günstig war die Ausnutzung der Stärke bei Kalkzulage, nur die Cellulose wurde — wie beim Heu — vermehrt im Kote ausgeschieden.

Weiske erklärt diese Tatsachen in dem Sinne, daß er eine Kalkzulage zum Heu als zwecklos ansieht. Denn Heu ist ein alkalisches Futter, es liegt für die Zugabe eines säurebindenden Salzes daher gar keine Veranlassung vor. Anders beim Hafer. Dieser ist eine saure Nahrung und entzieht dem Herbivoren Alkali. Kalkzulage spart daher Körperalkali.

Auf den menschlichen Organismus läßt sich diese geistvolle Erklärung nun wohl nicht ohne weiteres übertragen. Außerdem bleibt uns Weiske auch Angaben schuldig, wie er sich den eigentlichen Mechanismus der Kalkwirkung vorstellt.

Ich habe schon darauf hingewiesen, daß subacide Reaktion des Mageninhaltes die Ausnützung der Cellulose herabsetzt, sich andererseits als günstig für den Stärkeabbau erweist. Wie der normale Ablauf der Verdauung im Darm nun aber durch die Kalkzulage weiterhin modifiziert wird, darüber kann man sehr viel Hypothesen aber wenig reelle Tatsachen vorbringen. Jedenfalls befördern kleine Kalkmengen, vorausgesetzt, daß sie in lösliche Form gebracht werden, den bakteriellen Abbau des Stärkekohlehydrates. Möglicherweise besitzen die beim Kohlehydratabbau auftretenden Säuren ein derartiges Vermögen. Salzsäure — per os — verbesserte nach Raudnitz[153]) die Kalkresorption beim Säugling nicht.

Aus Versuchen Orglers[142]) (siehe nebenstehende Tabelle) geht hervor, daß Kalkzulage zu amylaceenhaltigen Milchmischungen bei gesunden Kindern im günstigsten Fall die Resorption des Stickstoffs unbeeinflußt läßt oder aber sie verschlechtert.

Tabelle zu den Stoffwechselversuchen Orglers (Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. Nr. 7).

Name des Kindes	Nahrung	Einfuhr	Harnmenge	Trocken-kot	N resorbiert	N retiniert	CaO retiniert	Dauer des Versuchs
Versuch I								
Herbert G. Per I	1/2 Milch + Schleim + 5 % Zucker	2319	1220 = 53 %	15,2	92 %	32 %	+ 0,369	je 3 Tage
„ „ II (Gesund)	1/2 Milch + Schleim + 5 % Zucker + 1,0 Ca. acet. pro Tag . .	2308	1330 = 58 %	18,3	92 %	33,5 %	+ 0,325	
Versuch II								
Kurt S. Per I	1/2 Milch — Schleim + 5 % Zucker	2389	1085 = 45 %	15,2	94 %	17 %	+ 0,232	je 3 Tage
„ „ II (Gesund)	dasselbe + 1,0 Ca. acet. pro Tag	2368	1180 = 50 %	25,35	90 %	14 %	— 1,148	
Versuch III								
Max G. Per I	2/3 Milch u. 1/3 Mehl + 5 % Zucker	3070	1300 = 42 %	19,55	93 %	26 %	+ 0,385	je 3 Tage
„ „ II (Gesund)	dasselbe u. 1,0 Ca. acet. pro Tag	3012	1670 = 55 %	27,6	91 %	15 %	— 0,721	
Versuch IV								
Kurt St. Per I	Vollmilch	3943	2175 = 55 %	47,35	91 %	2 %	— 1,07	je 4 Tage
„ „ II	1/2 Milch u. Mehl + 3 % Zucker	4043	2675 = 66 %	22,4	90 %	—1,003	+ 0,15	
„ „ III (Rachitisch)	1/2 Milch + Mehl + 4 % Zucker + 2,0 Ca. phosph. pro Tag .	4015	2655 = 66 %	22,75	93 %	6 %	+ 0,17	
Versuch VII								
Erich W. Per I	2/3 Milch + 1/3 Mehl + 5 % Zucker	1833	980 = 53 %	10,65	93 %	15 %	+ 0,525	2 Tage
„ „ II (Rachitisch)	dasselbe + 1 % Ca. acet. pro Tag	2967	1580 = 53 %	22,5	91 %	12 %	+ 1,083	3 Tage
Versuch V								
Kurt M. Per I	Brustmilch	1829	955 = 52 %	11,27	80 %	34 %	+ 0,214	je 3 Tage
„ „ II (Rachitisch)	dasselbe + 2,0 Ca. acet. . . .	1872	780 = 42 %	53,9 !	65 %!	28,5 %	+ 0,228	

. Bei den kranken Kindern*) finden wir verschlechterte N-Resorption und Retention in der Kalkperiode. Die erhöhte N-Ausfuhr durch den Kot wird, wie Orgler überzeugend darlegt, durch vermehrte Darmsekretion bedingt. Immerhin deutet aber die, wenn auch geringgradige schlechtere Retention, darauf hin, daß der Stickstoffstoffwechsel bei Kalkzulage unter einer Depression steht. In Versuchen Schabads[171]) über Kalkzulage bei Rachitikern findet sich bald bessere, bald schlechtere Stickstoffresorption und Retention. Dagegen wissen wir aus Versuchen von Tunnicliffe[195]), daß Tricalciumphosphat weder die Stickstoff- noch die Phosphorausnutzung steigerte.

Neben der vermehrten Darmsekretion kann noch ein anderer Faktor zur Erklärung der Bilanzverschlechterung des N-Stoffwechsels herangezogen werden: Größere Alkalimengen setzen die Eiweißausnutzung herab durch Salzsäureneutralisation und Hemmung der Pankreassekretion (v. Tabora[189]).

Es würde sich lohnen, künftig bei Kalkzulagestoffwechselversuchen auch auf den Kohlehydratumsatz und die Fettbilanz zu achten.

Aus den Harnsekretions- und Trockenkotzahlen vermag ich nichts irgendwie Gesetzmäßiges abzuleiten. Die enorme Vermehrung des Trockenkotes bei Kurt M. — bei unveränderter Kalkbilanz — ist erstaunlich. Nur in 2 Versuchen, IV 1 und 2 und V 1 und 2 verhält sich Harnmenge und Kotwassergehalt reziprok, d. h. mit steigender Trockensubstanzmenge im Kot sinkt die Harnmenge ab.

Spezieller Teil.

A. Eiweißstoffwechsel.

Die Wirkung der Kohlehydrate als Eiweißsparer ist vom Erwachsenen her wohlbekannt, aber auch für den Säugling durch zahlreiches Beweismaterial gesichert. Die Kohlehydrate stehen in dieser Hinsicht weit über den Fetten. Wenn die Indikation einer Kohlehydratzulage zur Nahrung richtig war (Milchnährschaden), dann ist die günstige Wirkung der Kohlehydrate auf den Zustand frappant.

Die Stoffwechselforschung ergibt in diesen Fällen eine starke Steigerung der Stickstoffretention**). Und zwar tritt dieselbe auch ein, wenn das Stickstoffangebot heruntergeht.

---

*) Kurt St. erscheint mir insofern nicht spruchreif, als hier die Verhältnisse zu kompliziert liegen (Rekonvaleszent post pneumoniam, Milchnährschaden, Rachitis), und mir ferner die Revolution im intermediären Stoffwechsel, die die Ernährungstherapie zur Folge gehabt hat, noch nicht wieder zu völlig geregelten Verhältnissen geführt hat. Die Kalkperiode scheint mir noch in eine Phase zu fallen, wo der intermediäre Stoffwechsel keineswegs wieder als normal zu bezeichnen ist. Auch Versuch VI mit manifester Tetanie halte ich nicht für diskutierbar.

**) Für die günstige Beeinflussung des Stickstoffwechsels durch kleine Milchsäuregaben hat man die erhöhte Tätigkeit und Wirksamkeit der sekretliefernden Verdauungsdrüsen verantwortlich gemacht. Säure ist nach Pawlow und Starling

Die vermehrte Stickstoffausfuhr durch den Kot, die mehrfach bei Mehlzulage zur Milch von Heubner, Keller[14]) u. a. festgestellt worden ist, beruht nach diesen Autoren zum größten Teil auf der vermehrten Darmsekretion, zum anderen auf schlechterer Assimilation des Mehlstickstoffs. Ob die letztere wirklich zu Recht besteht, werde ich späterhin erörtern.

Für den entscheidenden Einfluß des Mehles als zweiten Kohlehydrates spricht neben klinischen Tatsachen, die jedem Praktiker geläufig sind, eine Reihe von Versuchsergebnissen, beispielsweise ein Versuch Orglers (Jahrbuch f. Kinderheilk. 67. Kind 2, Periode 4 und 5).

Nahrung	Nahrungs-N	Harn-N	Kot-N	Retiniert
3/5 Milch-Wasser-Milchzucker	1,57	1,012	0,265	18,5 Proz.
3/5 „ Mehl- „	1,74	1,028	0,199	29,6 „

Körpergewicht: Periode I = — 30
„ II = + 80

Nun ist die Sachlage leider insofern kompliziert, als Kritiker hier einwenden dürfen, daß ein ganz ähnlicher Effekt durch Steigerung der Milchzuckermenge hätte erreicht werden können. Unsere Stoffwechselliteratur besitzt in der Tat mehrere Versuche, in denen Milchzuckeranreicherung die N-Retention bedeutend steigerte. Der Milchzucker ist also nicht immer so ganz wertlos für den Ansatz[205]). Als Beweis mögen die folgenden Versuche dienen:

Nahrung	N-Einfuhr	N-resorbiert Proz.	N-retiniert Proz.	Gewicht
5×40 Milch, 60 Wasser, 5,0 Milchzucker	2,76	85	12	— 50 g
5×50 „ 50 „ 10,0 „	3,73	82	32	+ 40 „

(Orgler, ebenda, Kind 1, Periode 3 u. 4).

Nahrung	N-Einfuhr	N-resorbiert Proz.	N-retiniert Proz.	Gewicht
5×60 Milch 50 Mehlsuppe, 2,0 Milchzucker	5,32	85	12,9	— 40 „
5× „ „ 10,0 „	5,02	75	35	+ 140 „

(Orgler, ebenda, Kind 3, Periode 4 u. 5).

Ganz Ähnliches resultiert aus Orglers Versuch 7, Periode 1 u. 3: 25 Proz. zu 38 Proz. N-Retention.

Im allgemeinen geht die Anschauung dahin, daß der Einfluß des Milchzuckers auf den Ansatz gering ist. Daß er ganz bedeutungslos ist, wird durch die obigen Beispiele aus unserer Stoffwechselliteratur widerlegt. Ich erinnere hier ferner an sehr instruktive Kurven von Helbich[74]) über Austausch von Milchzucker durch Mehl.

---

ein Fermentaktivator. Einführung organischer Säure in den Darm bewirkt nach Fleig[52]) verstärkte Pankreas- und Gallensekretion.

Auch die Drüsen der Darmschleimhaut sollen sowohl auf diesem Wege reflektorisch durch Sekretinbildung wie auch direkt excitiert werden (Fleig). Freie organische Säuren hemmen andererseits die Verdauung durch Trypsin, und zwar steht in dieser Hinsicht die Milchsäure der Butter- und Essigsäure an Wirksamkeit nach (Kudo[107]).

Bemerkenswert ist aber in fast allen Fällen die Verschlechterung der Resorption bei Milchzuckersteigerung, von der wir bei dem oben zitierten Mehlversuch nichts sehen.

Wie Orgler[143]) überzeugend ausführt, hat aber die Resorptionsgröße keine wesentliche Bedeutung.

Man ersieht aus den mitgeteilten Beispielen der darüber vorliegenden Literatur, daß es schwer ist, sich ein richtiges Bild über die Beziehung des Mehls zum Eiweißstoffwechsel zu bilden. Fast immer kommen in Ersatz- oder Zulageversuchen 2 Kohlehydrate zur Verwendung: Milch- oder Rohrzucker + Mehl, oder Mehl + Malz. Es fehlt durchaus an einfachen, durchsichtigen Stoffwechselversuchen, in denen Mehl an Stelle von Milch oder Rohrzucker tritt, oder in denen auf eine Milchwassermischung eine Milch-Mehlsuppenperiode folgt. Am beweisendsten wäre der Ausschluß jedes weiteren Kohlehydrates neben dem Mehl.

Aus der Klinik ist uns die eklatante Wirkung des Mehles als zweiten Kohlehydrates wohlbekannt, ich muß aber betonen, daß uns die tägliche Praxis wieder viele Fälle vor Augen führt, in denen dem Mehle diese Eigenschaft durchaus abgeht, und erst ein drittes Kohlehydrat (Malz) den Ausschlag gibt.

Beobachtungen über Differenzen in der Stickstoffausscheidung bei Ernährung mit verschiedenen Mehlen wurden erst in jüngster Zeit bei Diabetikern angestellt. Diese Untersuchungen sind noch wenig zahlreich und ihre Ergebnisse nicht eindeutig. Solange die Verhältnisse beim normalen Menschen zudem noch nicht studiert sind, läßt sich daher kein Urteil fällen, ob die Mehle different sind auch in bezug auf ihre Relationen zum Stickstoffhaushalt.

Als Beispiel für die anscheinend regellosen Ausschläge der Stickstoffausscheidung im Urin — völlige Bilanzen fehlen überhaupt bisher gänzlich — bei Weizen- und Hafermehl diene die folgende Zusammenstellung.

Tabelle II. St. (Blum.)

	Harn-N	
2. VIII. 1910	5,8	Je 250 Weizenmehl, 250 Butter, 500 Wein, 100 Kognak.
3. ,, ,,	5,8	
4. ,, ,,	4,3	
7. IX. ,,	5,9	100 Weizenmehl, 100 Butter, 1000 Gemüse.
8. ,, ,,	5,9	
16. ,, ,,	10,7	100 Hafermehl, 100 Butter, 200 Kognak, 1000 Gemüse.
17. ,, ,,	9,4	
19. ,, ,,	9,2	100 Weizenmehl, 100 Butter, 150 Kognak, 1000 Gemüse.
20. ,, ,,	8,6	

Tabelle III. (Blum l. c.)

7. IX. 1910	13,8	250 Weizenmehl,	250 Butter,	50 Kognak.
16. ,, ,,	10,5	250 Hafermehl	250 ,,	200 ,,
17. ,, ,,	5,7	250 Weizenmehl,	250 ,,	200 ,,

Tabelle VII. (Baumgarten und Grund.[9])

Datum			Wert	Kost
4.	V.	1911	21,6	200 Haferflocken + konstante Kost (siehe Original).
5.	,,	,,	25,1	
6.	,,	,,	20,6	
7.	,,	,,	17,9	160 Haferstärke + konstante Kost.
8.	,,	,,	23,7	
9.	,,	,,	24,9	
16.	,,	,,	18,3	160 Weizenstärke + konstante Kost.
17.	,,	,,	19,9	
18.	,,	,,	18,5	
23.	,,	,,	15,0	200 Haferflocken + konstante Kost.
24.	,,	,,	16,1	
25.	,,	,,	13,2	

Tabelle VI. (Dieselben l. c.)

Datum			Wert	Kost
31.	III.	1911	4,7	145 Haferstärke + konstante Kost.
1.	,,	,,	4,8	
3.	,,	,,	6,3	145 Weizenstärke + konstante Kost.
4.	,,	,,	7,2	

Diese Beispiele ließen sich noch weiterhin vermehren, ohne daß es gelänge, einen klaren Einblick in die Beziehungen der Mehle zum Stickstoffwechsel des Diabetikers zu gewinnen. Vor allen Dingen fehlt aber jedes vergleichsfähige Material, das am gesunden Menschen gewonnen ist.

Stärke soll sich übrigens nach Voit[202]) nicht von Zucker in bezug auf die Stickstoffretention unterscheiden.

Ich hatte gelegentlich der „Ausnützung" des Brotstickstoffs bereits darauf hingewiesen, daß mir eine prinzipiell schlechtere Assimilation des vegetabilen Eiweißes unwahrscheinlich erscheint. Es ist nicht einzusehen, warum das Pflanzeneiweiß diese Sonderstellung einnehmen sollte. Rubner freilich tritt mit Constantinidi[34]) für die Überlegenheit tierischen Eiweißes gegenüber selbst freiem, aufgeschlossenem vegetabilen Eiweiß ein. „Freies vegetabilisches Eiweiß, wie z. B. künstlich zugesetzter Kleber, verhält sich daher weit günstiger in der Resorption (sc. als natives Broteiweiß), ohne aber die besseren animalischen Eiweißkörper zu erreichen" (Rubner[166]).

Die Frage erscheint mir interessant genug, sie zu gelegener Zeit ausführlich zu behandeln. Hier möchte ich nur darauf hinweisen, daß die bisher vorliegenden Versuchsergebnisse mir nicht ausreichend erscheinen, um dem Pflanzeneiweiß eine solche Minderwertigkeit zuzuschreiben. Die schlechtere Assimilation erklärt sich ungezwungen aus rein mechanischen Gründen. Beschleunigte Passage durch den Intestinaltraktus und Einschluß in Cellulosehüllen.

Von dem erhöhten Stickstoffgehalte des Kotes müssen ferner die vermehrten Darmsekrete und Bakterien in Abzug gebracht werden.

Die große bzw. dominierende Rolle der Cellulose für die Kotbildung ergibt sich aus Rockwoodschen[160]) Versuchen.

Bei Hafergrütze wurden im Kot 14,26 Proz. Kotstickstoff entleert. Wurde nun durch Aufschließen der Hafergrütze das Eiweiß extrahiert und dieses verfüttert, so sank der Kotstickstoff auf den Protzentsatz, den wir bei reiner Fleischkost im Kot vorfinden. Kurzgekochte Hafergrütze liefert viel, langgekochte wenig Kot. Das gleiche gilt vom Kartoffelmehl.

Ähnlich fanden London und Polowzowa, daß Brotstickstoff sogar leichter abgebaut wird als Hühnereiweiß. (Zeitschr. f. phys. Chem. 49).

Auch in der Pädiatrie hat die oben zitierte Auffassung Rubners bezüglich des vegetabilen N längst Eingang gefunden. Die „schlechtere Assimilation des Mehlstickstoffs" wird von Heubner, von Czerny-Keller anscheinend als feststehende Tatsache hingenommen.

Die Versuche, in denen reine Mehlsuppen verfüttert wurden, ergaben zumeist eine extrem schlechte N-Resorption und Retention. Der erste derartige Versuch ist von Rubner und Heubner[78]) publiziert.

Stickstoffbilanz.

N-Einfuhr	Harnstickstoff	Kotstickstoff	Resorbiert	Retiniert
3,0645	2,645	1,343	56 Proz.	— 0,9235

In einer anderen Versuchsperiode, die der mit Kufekemehl voraufging, wurde dasselbe Kind — ein atrophischer Säugling — mit Kuhmilch-Milchzuckerwasser ernährt. Ich lasse zum Vergleich die entsprechenden Zahlen hier folgen:

N-Einfuhr	Harnstickstoff	Kotstickstoff	Resorbiert	Retiniert
8,431	3,024	1,544	82 Proz.	46 Proz.

(Versuchsdauer je 3 Tage).

Im Versuch mit Kuhmilch betrug also der N-Verlust durch den Kot 18 Proz., im Versuch mit Mehl dagegen 44 Proz.

Ähnlich verhalten sich die Aschenverluste durch den Kot:

bei Kuhmilch	45 Proz.
„ Mehl	66 „

Auch durch den Harn geht während der Mehlperiode absolut mehr N verloren als während des Kuhmilchversuches:

Mehl	0,882 pro Tag
Kuhmilch	0,756 „ „

Nun wissen wir bislang über die absolute Größe des aus den Verdauungssekreten stammenden Stickstoffs beim Säugling nichts. Möglicherweise stellt der Kotstickstoffgehalt von 1,3 nur bakteriellen und Sekretstickstoff dar.

Schließlich aber ist ein Atrophiker auch nicht das geeignete Objekt, um eine physiologische Streitfrage zu entscheiden.

Wir wissen aus Versuchen am Erwachsenen, die zur Feststellung des nicht der Nahrung entstammenden Kotstickstoffs gewidmet waren, daß bei stickstoffärmster bzw. -freier Kost erhebliche Mengen N im Kot erscheinen, die nur aus den Darmsekreten und aus den Bakterienleibern herrühren können.

Bei Renval[143]) stand der N-Einfuhr von 0,22 eine Ausfuhr von 1,5 gegenüber.

Bei einer anderen Versuchsperson Renvals fand sich eine Ausfuhr von 1,52 bei 0,31 Einfuhr. Im ersteren Falle steuerte also der Organismus zum Kotstickstoff — wenn diese Art der Berechnung auch nur hypothetisch ist — 1,28, im zweiten Fall 1,22 Stickstoff zu.

Bei stickstofffreier (Stärkemehl-)Kost fand Rieder[155]) täglich im menschlichen Kot 0,73 Stickstoff.

Ich dehne meine Zweifel über die Minderwertigkeit des Brotstickstoffs auch auf den Mehlstickstoff aus und glaube, daß auch hier die Verhältnisse ähnlich liegen wie beim Erwachsenen und in den Versuchen am Hund.

Wenn wir das in der pädiatrischen Literatur vorliegende Versuchsmaterial daraufhin betrachten, so ergibt sich folgendes:

Einige Versuche Orglers lassen indirekt den Schluß zu, daß der Amylaceenstickstoff a priori nicht schlechter verarbeitet wird:

Orgler[141]) (Kind II, 4 u. 5).

	Nahrungs-N	Kot-N	N-Resorbiert
(60 Milch + 40 Wasser + 5 Milchzucker)	4,7	0,796	= 83 Proz.
(60 „ + 40 Mehlsuppe + 5 „	3,1	0,598	= 88,6 „

Derselbe Autor (Kind IX, 1 u. 2).

	Nahrungs-N	Kot-N	N-Resorbiert
(100 Milch + 60 Wasser)	7,05	1,771	= 75 Proz.
(100 „ + 60 Mehlsuppe + 10 Zucker)	7,09	0,905	= 87 „

Rothberg (Kind Göger).

	Nahr.-N	Resorbiert	Retiniert
I 5 × 120 Magermilch + 3,0 Milchzucker	8,88	89 Proz.	5 Proz.
II 5 × 120 Magermilch + 12,0 „ + 3,0 Mehl	8,61	92 „	10 „

Wenn man sich erinnert, daß bei kohlehydrathaltiger Kost die Verdauungssekrete reichlicher fließen*) und die Bakterienmenge zunimmt, so darf man aus den obigen Versuchen den Schluß ableiten, daß der Mehlstickstoff nicht schlechter assimiliert wird als der Milchstickstoff.

In Versuchen Freunds[58]) (III, a. c.) bei Milch-Kufekemehl (ohne Zucker) war beispielsweise die N-Retention leidlich, die Resorption durchaus gut.

Aus der folgenden Tabelle mag ersehen werden, daß die Stickstoffbilanz bei Kuhmilch/Milchzucker sich von derjenigen bei Kuhmilch/Mehl nicht unterscheidet.

*) Wohlgemuth[212]) konnte an einem Kranken mit Pankreasfistel direkt feststellen, daß bei Brotnahrung eine viel stärkere Pankreassekretion erfolgte als bei Eiweißkost.

			Resorbiert	Retiniert
Kuhmilch + Milchzucker	Orgler	I*) 3	83 Proz.	18,5 Proz.
„ + „	„	I*) 4	79 „	34 „
„ + „	„	II*) 4	85 „	12 „
„ + „	„	VIII*) 3	82 „	32 „
„ + „	Keller	XII**)	93,7 „	34,1 „
„ +	Rubner u. Heubner**)		93,5 „	24,1 „
„ + Mehl	Freund[58])	IIIa	85,5 „	21,8 „
„ + „	„	IIIc	95,1 „	33 „

Es wäre sehr erwünscht, wenn wir mehr Versuche wie diejenigen Freunds besäßen, und zwar unter Steigerung der Mehlmengen.

Ein weiterer hier zu besprechender Versuch — bei Mehldiät — ist der jüngst von Niemann[138]) publizierte von 6tägiger Dauer.

N-Einfuhr	Harnstickstoff	Kotstickstoff	Resorbiert	Retiniert
9,443	8,102	2,367	75 Proz.	— 1,026

In den ersten 3 Tagen wurde Rohrzucker zur Mehlsuppe zugesetzt, in den letzten 3 Tagen fiel diese Zulage wieder fort. Dadurch zerfällt der ganze Versuch in 2 getrennte Perioden, deren Bilanzen im einzelnen doch so erheblich differieren, daß ich sie hierunter folgen lasse.

Periode I	N-Einfuhr	Harnstickstoff	Kotstickstoff	Resorbiert
Tag 1—3	4,750	4,1	1,586	67 Proz.
Periode II				
Tag 4—6	4,693	4,002	0,781	83 „

Man sieht also, daß nach Fortlassen des Rohrzuckers der Kotstickstoffverlust von 33 Proz. auf 17 Proz. sinkt. In der Periode II kann also von schlechterer Ausnützung des Mehlstickstoffes nicht gut gesprochen werden.

Das gleiche lehrt eine genauere Betrachtung der N-Retention in getrennten Perioden.

In Periode I minus 0,936
„ „ II „ 0,09

Die Schuld der schlechten Gesamtbilanz ist also fast ausschließlich der Periode I zuzuschreiben. Es spricht alles dafür, mechanische Momente für die N-Verluste haftbar zu machen, nicht aber eine prinzipiell schlechtere Assimilation des Amylaceenstickstoffs.

B. Fettstoffwechsel.

Rosenfeld[162]) fand das Fett kohlehydratgemästeter Gänse oleinarm. Da die Jodzahl noch 50—65 Proz. Ölsäure angab, kann man aber nur von relativer Armut an Olein sprechen.

Ein hartes ölsäurearmes Fett erzielt der Tierzüchter durch Verabreichung eines Futters, das reich an Kohlehydraten und relativ arm

*) Orgler[141]).
**) Keller[94]).

an Fett ist. Gänse, die sich auf Feldern frei bewegen können und die Weizen- und Haferstoppelfelder absuchen, haben ein weiches, öliges Fett. Dagegen ist dasjenige der zwangsweise gemästeten Gänse fest, derb, ölsäurearm.

Steinitz und Weigert[184]) versuchten in Verfolg des obenerwähnten Rosenfeldschen Befundes die Herkunft des Fettes bei einem Mehlnährschadenatrophiker klarzustellen. Sie fanden aber eine Jodzahl (56), die „keinesfalls abnorm niedrig" war. Der Ölsäuregehalt war also als normal zu bezeichnen, während gerade nach Rosenfeld die Fettsäuren mit höherem Schmelzpunkt hätten überwiegen müssen, wenn es sich um ein reines Kohlehydratfett gehandelt hätte.

Forsters[55]) jeweils mit Speck oder Stärke gemästeten zwei Tauben wiesen folgende Zusammensetzung in bezug auf Wasser, Fett und Trockensubstanz auf:

	Wasser	Fett
Speck-Taube:	66 Proz.	6,5 Proz.
Stärke-Taube:	69 „	6 „

In bezug auf das Fettbildungsvermögen im Organismus entwickelt die Stärke hier also die gleiche Fähigkeit wie das Nahrungsfett. **Dagegen ist der Wassergehalt des Gesamtorgnismus bei Stärke deutlich erhöht gegenüber Speck.**

Die saure Reaktion ist auch für den Fettstoffwechsel nicht ohne Bedeutung. Biernacki[18]) hat über bessere Fettassimilation bei kleinen Gaben von Milchsäure per os berichtet, was auch für meine analogen Versuche zutrifft. Wird jedoch die saure Reaktion abnorm stark, dann leiden Fettspaltung und Resorption. Die vermehrten Gärungssäuren nehmen Alkali in Beschlag und die bei der Hydrolyse der Neutralfette freiwerdenden Fettsäuren finden nicht genügend Alkali vor, um als lösliche Seifen — nach der Auffassung Pflügers — resorbiert zu werden.

Freund[57]) hat Untersuchungen über die Beeinflussung der Seifenbildung durch verschiedene Zulagen zur Nahrung (Öl, Malzsuppenextrakt) angestellt. Da Freund von anderer Fragestellung ausging, als die uns interessierende, so finden wir in seinen Versuchen den Kohlehydrat- und Stickstoffwechsel unberücksichtigt. Die Analysen des Fettstoffwechsels bieten aber einige interessante Befunde.

Es betrug bei	das Kotfett	die Seifenquote	die Fettresorption
I. Kind Kramarczyk:			
1/2 Milch-Mehlsuppe	12,3 Proz.	46,7 Proz.	96,7 Proz.
1/2 Milch-Mehlsuppe + Öl	19,1 „	7,9 „	96,3 „
1/2 Milch-Saccharinwasser	10,7 „	42,1 „	97,2 „
1/2 Milch-Mehlsuppe + Malz	12,0 „	5,9 „	93,8 „
II. Kind Winkler:			
1/2 Milch-Mehlsuppe	16,9 Proz.	57,0 Proz.	93,6 Proz.
1/2 Milch-Mehlsuppe + Öl	25,2 „	6,2 „	94,7 „
1/2 Milch-Saccharinwasser	10,3 „	47,6 „	96,2 „
1/2 Milch-Mehlsuppe + Malz	23,5 „	5.0 „	88,1 „

Hier hat das Mehl anscheinend gar keinen herabmindernden Einfluß auf die Seifen.

Wir sehen, daß Ölzulage zur Mehlsuppe die Fettresorption unbeeinflußt läßt, dagegen den Prozentsatz unlöslicher Erdseifen gewaltig herunterdrückt.

Malzextrakt vermindert in gleich energischer Weise die Seifenfettquote, führt aber zu einer schlechteren Resorptionsbilanz des Fettes in toto.

Es wäre sehr wünschenswert, diese Untersuchungen unter dem Gesichtswinkel des Kohlehydratstoffwechsels wieder aufzunehmen. Behauptet doch beispielsweise Rubner, daß die Kohlehydratverluste nach Fettzulage außerordentlich ansteigen. Die Versuche am Rind sprechen aber nicht hierfür, auch nicht für die Annahme, daß die Fette gärungshemmend wirken.

Hier wartet also noch ein völlig unbeackertes Feld des Arbeiters. Die Tierphysiologen nehmen eine besonders leichte Assimilierbarkeit des Reismehlfettes an. Auch das Haferfett — Hafer ist das fettreichste Getreidemehl — soll gut vom Pferd ausgenützt werden.

Noch bis vor kurzem hätte man die ganzen hier erörterten Gedankengänge, unter Berufung auf Pavy[144]), als völlig hypothetisch bezweifeln dürfen.

Nach Pavy sind die Mehle Fettbildner. Sie werden schon in der Darmwand zu Fett umgewandelt. Nun ist aber durch ein verblüffend einfaches Experiment von Reicher und v. Bergmann[13]) diese Pavysche Lehre in ihren Grundfesten erschüttert worden. Sie verfütterten fettfreien Hafer an Kaninchen und fanden keine Spur von Neutralfett in den Darmepithelien, während sich dasselbe mit Leichtigkeit darstellen ließ, wenn gewöhnlicher, nicht entfetteter Hafer verabreicht wurde.

Ich habe in der Darmwand von mit entfettetem Hafer gefütterten Tieren gleichfalls kein Fett oder nur minimale Tröpfchen finden können. Aber auch die anderen Getreidemehle verhalten sich ähnlich. Da bei den Versuchen von Reicher und v. Bergmann nur das Hafermehl berücksichtigt wurde, blieb nämlich noch die Möglichkeit offen, daß andere Getreidemehle sich vielleicht different verhalten könnten. Ich habe daher auch noch fettfreies Weizen-, Roggen- und Gerstenmehl einer Prüfung unterzogen. Aber die Resultate blieben dieselben negativen wie beim Hafer. Nach Fütterung mit fettfreiem Roggen, Gerste, Weizen haben wir niemals Fett in den Darmepithelien nachweisen können. In den durch einen gewiegten Histologen*) angefertigten Serienschnitten waren nur mit äußerster Mühe in vereinzelten Präparaten einige belanglose osmiumgeschwärzte Fetttröpfchen zu entdecken. Daß wir uns genau an die Vorschriften Pavys gehalten haben, brauche ich nicht erst zu betonen. Durch diese Feststellung werden auch die

*) Für die Anfertigung der zahlreichen Präparate bin ich Herrn Dr. Sainmont, Volontärarzt der Klinik, zu Dank verpflichtet.

weitgehenden hypothetischen Schlüsse Aranys[4]) bezüglich der Fettsynthese aus Kohlehydrat widerlegt. Arany nimmt an, daß „die zusammengesetzten Kohlehydrate, nachdem sie durch den Speichel und das Pankreassekret in ihre Komponenten zerlegt worden sind, im Darm unter Einwirkung des Darmsaftes in Fett umgewandelt" werden. „Es scheint als wahrscheinlich, daß der Darmsaft diese fettbildende Fähigkeit einer von den im Darm anwesenden und mit dem Organismus eine Symbiose eingehenden Bakterien erzeugten Substanz verdankt." Bei Diabetes soll diese „Funktion der Darmflora" gestört sein.

Durch den v. Bergmannschen Versuch und meine obenerwähnten Nachprüfungen bzw. Ergänzungen fällt diese Theorie in sich zusammen.

C. Mineralstoffwechsel.

Auf enge Beziehungen des Mehles zum Mineralstoffwechsel weist die bekannte Tatsache der Wasserretention hin, die sich beim Säugling klinisch Tag für Tag demonstrieren läßt und die sich unter Umständen beim Diabetiker, aber auch beim Nichtdiabetiker bis zu den bekannten Ödemen steigert. Wochen- und monatelang hält ein mit Milch und Zuckerwasser ernährter Säugling sein Körpergewicht auf ein und demselben toten Punkte. Man legt jetzt der Kost einen Eßlöffel Mehl zu, und mit dem Tage beginnt die Körpergewichtskurve anzusteigen.

Es ist eine bereits vielfach von Pädiatern geäußerte Ansicht, daß es sich hier nur um Wasserretention durch eine Beeinflussung des Mineralstoffwechsels handeln kann. Ein ausschließlicher Ansatz von Fett ist bei der großen Körpergewichtszunahme, um die es sich hier pro Tag handelt, undenkbar. Auch eine Glykogenmast, wie sie L. F. Meyer[129]) andeutet, scheint mir nicht zum Verständnis ausreichend.

Die einschlägige Literatur ist eingehend an dieser Stelle (Diese Ergebnisse 1. S. 345) von L. F. Meyer besprochen worden, so daß ich auf die dortigen Ausführungen verweise. Lust[122]) hat kürzlich darüber berichtet, daß er bei kohlehydratgenährten Säuglingen mit starken Gewichtszunahmen eine Erhöhung des Wassergehaltes des Blutes fand.

Ich erinnere ferner an Untersuchungen, die Weigert und Steinitz[181]) über die im Gefolge einseitiger Mehlernährung auftretende pathologisch große Wasseranreicherung des Organismus veröffentlicht haben und die durch bedeutsame Tierexperimente überzeugend gestützte Hypothese Weigerts[204]), die herabgesezte Immunität der Mehlkinder mit dieser Vermehrung des Wassergehaltes des Körpers in Verbindung zu bringen.

Schon Pettenkofer[147]) hatte darauf hingewiesen, daß die Disposition der Proletarier für Infektionen und ihre verminderte Widerstandskraft bei Erkrankungen möglicherweise mit ihrer kohlehydratreichen, zur Wasseranreicherung des Organismus führenden Ernährung in Verbindung stehe.

Von den drei verschiedenartig genährten Hunden Weigerts hatte

der mit Semmel und Zucker gefütterte den höchsten Wassergehalt, 72 Proz., wie auch die stärkegefütterte Taube Forsters[56]) (mit 69 Proz. Wassergehalt), der mit Speck (66 Proz.) ernährten überlegen war.

Ein weiterer Beweis für diese Deutung der Gewichtszunahme ist die Tatsache, daß mit kohlehydratangereicherter Kost ernährte Säuglinge die stolze Zunahme von Wochen und Monaten in wenigen Tagen wieder einbüßen können im Gefolge profuser Diarrhöen. Diese Kohlehydratkinder zeigen ferner ganz außergewöhnlich starke Ausschläge der Gewichtskurve, wenn man in die Nahrungskomposition eingreift, z. B. die Kohlehydrate einschränkt und Fett oder Eiweiß vermehrt. Alles das ist lediglich ein Ausdruck lockerer Wasserbindung im Organismus, worüber die Experimentalphysiologie uns bereits längst durch Tierversuche Beweismaterial erbracht hat.

Blauberg[21]) verdanken wir die Analyse des gesamten Mineralstoffwechsels bei reiner Mehldiät (atrophischer Säugling von Rubner und Heubner. Zeitschr. f. Biologie 38).

Die Resorptionswerte der Mineralien sind schlecht, die Retentionswerte beispiellos schlecht.

Die Gesamt-Mineraleinfuhr betrug pro Tag = 1,332
Die Ausfuhr durch den Kot = 0,9
Es wurden also in Summa resorbiert 32,55 Proz.

Wie stellt sich nun aber die Bilanz der einzelnen Komponenten?

K_2O	= 75,62 Proz.	MgO	= minus
Na_2O	= 14 „	F_2O_3	= 38,10 Proz.
CaO	= minus	Cl_2	= 78 „

P_2O_5 = 26,3 Proz.

Am besten schneiden die Chloride ab.

Die Gesamtbilanz verläuft mit Ausnahme des Eisens bei allen wichtigen Elementen negativ.

K_2O	= (pro Tag)	— 0,077
Na_2O	=	— 0,087
CaO	=	— 0,052
MgO	=	— 0,027
F_2O_3	=	+ 0,005
Cl_2	=	— 0,015
P_2O_5		— 0,054
Gesamtasche	=	— 0,399 pro Tag.

Der Einfluß des Fettes auf den Mineralstoffwechsel ist bisher eingehender studiert als derjenige der Kohlehydrate.

Daß auch die Kohlehydrate eine Verschlechterung der Aschenbilanz herbeiführen können, ist bekannt. Die Mineralentziehung durch Kohlehydrate ist aber, wie schon rein klinische Betrachtungen vermuten lassen, wesentlich weniger bedeutend als die durch Milchfett.

Die Anzahl hierüber vorliegender Stoffwechselversuche ist sehr klein und nicht einmal eindeutig. Denn von einer reinen Mehlwirkung läßt sich infolge der Kombination mit einem zweiten Kohlehydrat nicht sprechen.

	Körper-gew.	Harn-menge Proz.	Trocken-kot	Retention Kalk Proz.	Retention Stick-stoff Proz.	Mag-nesia
I. 5 × 120 Magermilch + 3,0 Milchzucker	— 20	39	15,95	14,1	5	+ 0,066
II. 5 × 120 Magermilch + 12,0 Milchzucker + 3,0 Mehl	+ 20	43	12,65	5,2	10	— 0,0682

(Kind Gröger, siehe Rothberg-Birk[163]).

Dieser Versuch lehrt, daß infolge der Steigerung des Kohlehydratgehaltes der Nahrung die Bilanz der Erdalkalien sich verschlechtert, während der Eiweißstoffwechsel noch im Sinne einer besseren Sparung verharrt.

Dieses Beispiel ist ein weiterer Beweis für die schon oft betonte Tatsache, daß der Mineralstoffwechsel ein sehr feines Reagens auf eine Nahrungsänderung ist. Würde der Eiweißstoffwechsel allein untersucht worden sein, so wäre die Zweckmäßigkeit der Kohlehydratanreicherung über jeden Zweifel erhaben gewesen. Die ausgesprochene Verschlechterung der Erdalkalibilanz regt jedoch zur Fragestellung an, ob die Eiweißsparung durch den Verlust an Erdalkalien nicht zu teuer erkauft ist. Durch weitere Versuche läßt sich dieser Punkt klären.

Aus meinen Untersuchungen über den Einfluß der Milchsäure auf den Mineralstoffwechsel konnte bereits gefolgert werden, daß große Dosen dieser Säure die Aschenbilanz eingreifend schädigen, und zwar derart, daß sie am intensivsten am Kalkstoffwechsel angreifen.

In dem oben zitierten Versuch Rothberg-Birks ist leider nur der Erdalkaliumsatz berücksichtigt. Wir dürfen vermuten, daß auch Kali und Natron an der Depression teilnehmen, wenn auch nicht so hochgradig wie die Erdkalien.

Meine Milchsäurestoffwechselversuche lehren, daß der Umsatz der Alkalien trotz schwerer Schädigung immer noch meist positiv abschließt, während CaO und MgO bereits in Verlust gehen.

Wir sehen hier also dasselbe Phänomen eintreten, welches beim Milchnährschaden so offenkundig ist: Erdalkaliverlust durch den Kot.

Auf der einen Seite verwenden wir die Kohlehydratanreicherung aufs erfolgreichste beim Seifenstuhl des Milchnährschadens. Wir schalten die Komponente, die die Kalkseifen begünstigt, aus und führen Kohlehydrate ein, „die die Seifenbildung im Darm zurückdrängen“ (Langstein[112]). Daß dieser Einfluß auf die Seifenbildung übrigens nicht obligatorisch an das Malz geknüpft ist, beweist der unten zitierte Versuch Orglers.

Nun verabfolgen wir die gleichen Kohlehydrate in etwas gesteigerter Menge in Magermilch, also bei Abwesenheit von als Kalkfänger dienen

dem Milchfett und erzielen eine Depression des Stoffwechsels der alkalischen Erden!

Ich stelle diese beiden Extreme der Kohlehydratwirkung noch einmal in Gestalt von Stoffwechselversuchen einander gegenüber:

		CaO
I.	Vollmilch	—1,07
II.	½ Milch-Mehl + 3 Proz. Zucker	+0,15

(Orgler[142]), Kind St.).

		CaO	MgO
III.	Magermilch + 2½ Proz. Zucker	+0,412	+0,066
IV.	,, + 10 ,, ,, + 2½ Proz. Mehl	+0,131	—0,068

(Birk-Rothberg, Kind Gröger).

Der feinere Mechanismus dieser durch Kohlehydrate bewirkten Entziehung von alkalischen Erden ist nicht bekannt.

Wie sich Mehl und Zucker hierbei pathogenetisch verhalten, wem von beiden in dieser Hinsicht die wichtigere Rolle zukommt oder ob beide identisch wirken, ist eine offene Frage. Nach Freund[57]) scheint das Mehl — als einziges Kohlehydrat verabreicht — außerstande zu sein, bei fettreicher Nahrung die Seifen zu vermindern. Im Versuch IV kommen nun freilich Fettsäuren, die sich aus dem Milchfettabbau herleiten, nicht in Betracht, so daß die hier obwaltenden Umstände nicht ohne weiteres mit denen in Freunds Versuchen vergleichbar sind. Die Stoffe, die zu einer starken Sekretion alkalischen Darmsafts führen, sollen die Seifenausscheidung ungünstig beeinflussen, „im Gegensatz zu jenen, die den Gärungsprozeß und damit das Überwiegen der Säuren begünstigen" (Freund, Langstein). Auch diese Hypothese scheitert an Versuch IV.

Ich hatte an anderer Stelle ebenfalls der Möglichkeit gedacht, daß beim Kohlehydratabbau vermehrt auftretende Säuren den Übergang unlöslicher anorganischer oder organischer Kalksalze in lösliche, resorbierbare Form bewerkstelligen könnten. Nun tritt im Gegenteil gerade bei Kind Gröger (Nr. IV) Vermehrung der Kalksalze in den Fäces auf.

Dagegen fanden Voit (und v. Hößlin[83]) im Kot eines nur mit Brot gefütterten Hundes folgende prozentische Aschenzusammensetzung.

CaO	2,2	18,11
MgO	10,7	10,5
P_2O_5	20,3	27,4
Kal. + Natr.	14	9

Der prozentischen Zusammensetzung nach kann man auf Grund dieser Analysen nicht von einem abnormen Erdalkaliverlust sprechen.

Es bleibt vorläufig nur ein „non liquet" übrig. Ob gesunde und ernährungsgestörte Säuglinge übrigens in gleicher Weise auf ein Plus an Kohlehydrat in der Nahrung reagieren, ist noch zu untersuchen.

D. Harn- und Stuhlmengen. Wasserhaushalt.

Die Reaktion des menschlichen Harns wird durch Cerealien im allgemeinen nicht verändert. Der Grund dafür liegt in dem Eiweißgehalt der Mehle und der sauren Asche, ferner der Abwesenheit der pflanzensauren Alkalien.

Aus diesen Gründen bleibt beispielsweise auch das Harnammoniak durch Mehlkost unbeeinflußt, nicht dagegen durch frische Blattgemüse und Früchte.

Unter dem Gesichtspunkte des hier abgehandelten Problems sind Harn- und Kotmengen bei Säuglingen bisher noch nicht systematisch untersucht worden.

Soweit ich darüber in der Literatur verwendbare Angaben habe finden können, stelle ich sie im folgenden zusammen:

Freund[58]) IIIa.	Nahrung	Harn	Kot feucht	Kot trocken	Kotwassergehalt
Milch-Mehl, 1 : 2*)	1000	545	54	7,4	85 Proz.
,,	1000	575	68	9,2	86 ,,
,,	1000	570	75	6,9	91 ,,
IIIc.					
Milch-Mehl, 1 : 1*)	1000	330	136	11,67	91 ,,
,,	1000	495	106	11,52	89 ,,
,,	1000	430	138	11,99	91 ,,
,,	1000	500	117	11,7	90 ,,
,,	1000	490	85	9,95	88 ,,

	Nahrungsmenge	Harnmenge	Wassergehalt des Kotes
IIIa.	3000	1690 = 56 Proz.	85—91 Proz.
IIIc.	5000	2245 = 45 ,,	88—91 ,,

Auch in der tierphysiologischen Literatur habe ich nur spärliche verwertbare Daten finden können, da die Ernährung nicht ausschließlich mit den einzelnen Getreidekörnern bzw. Mehlen erfolgte.

Es berichtet z. B. Weiske[208]) über auffallend geringe Harnmengen bei einem ausschließlich hafierernährten Hammel. An einem Tag bestand sogar Anurie.

Je weniger Rohfaser die Amylaceen enthalten, um so konsistenter der Kot. Kaninchen entleeren bei Haferkost gelbe, lockere Kotballen, bei Gerste — noch mehr aber bei Roggen — kleinere, zähere, dunklere.

I. Kind Kramarczyk (Freund[57])

Nahrungsmenge	Harnmenge	Kotmenge feucht	Kotmenge trocken	Wassergehalt des Kotes
825 1/2 Milch-Mehl*)	422	17,5	3,8779	78 Proz.
847 1/2 Milch-Wasser*)	482	13,3	3,9606	70 ,,
887 1/2 Milch-Mehl-Malz*)	417	40,6	7,8232	81 ,,

*) ohne Zuckerzusatz.

II. Kind Winkler (Freund l. c.)

Nahrungsmenge	Harnmenge	Kotmenge feucht	Kotmenge trocken	Wassergehalt des Kotes
725 $^1/_2$ Milch-Mehl*)	445	20	4,78	76 Proz.
738 $^1/_2$ Milch-Wasser*)	548	22	4,88	78 ,,
843 $^1/_2$ Milch-Mehl-Malz*)	427	58	7,29	87 ,,

Die Harnmengen betrugen in Prozent der Nahrungsmengen

	I	II
bei Milch-Mehl	51 Proz.	61 Proz.
,, Milch-Mehl-Malz	47 ,,	50 ,,
,, Milch-Wasser	57 ,,	74 ,,

Es wird also in diesen Fällen bei Milch + Mehl weniger Harnwasser entleert als bei Milch + Wasser (Wasserretention). Auch bei Milch + Mehl + Malz ist die Harnmenge klein, während die Kotmenge enorm vermehrt ist.

Den höchsten Wassergehalt haben die Malzstühle, doch beweisen die Milch-Mehlversuche Freunds — siehe Seite 665 —, daß deren Wassergehalt mit 85—91 Proz. den der Milch + Mehl + Malzstühle noch übertreffen kann.

Darauf hat schon Keller in seiner Monographie über die Malzsuppe aufmerksam gemacht.

Bei Ernährung mit 8proz. Malzextrakt-Wasserlösung fand sich eine Harnsekretion von 57 Proz. Wurden der wässerigen Malzlösung nun 40,0 Weizenmehl zugesetzt, so sank die Harnwasserabgabe um 10 Proz.

	Harnmenge durchschnittlich pro Tag
800 g 8proz. Malzextrakt	455 = 57 Proz.
dasselbe + 40,0 Weizenmehl	373 = 47 ,,

(Keller: Malzsuppe, S. 64.)

Ein ähnliches Herabgehen zeigt ein zweiter Fall desselben Autors:

Ohne Mehl = 462 Harn pro Tag im Durchschnitt
Mit ,, = 235 ,, ,, ,, ,, ,,

(Keller: loc. cit. S. 44).

Malzsuppe = 50 Proz. Harnwasser
$^1/_2$ Milch-Wasser = 54 ,, ,,
+ Rohrzucker

(Keller: loc. cit. S. 51/52.)

Aus anderen Stoffwechselversuchen geht nun aber wieder hervor, daß die oben abgeleitete Regel verminderter Harnmenge bei Kohlehydratzulage zur Milch durchaus nicht allgemein gültig ist.

Die Verhältnisse sind vorläufig überhaupt noch nicht zu überblicken, wie besonders drastisch der Versuch Metzke beleuchtet:

*) ohne Zucker.

	Nahrung	Harn	Kot
Kind Gröger*)			
I. Vollmilch, Mehlsuppe, Malz	1904	569 = 30 Proz.	34,8
II. Magermilch, Milchzucker	1828	730 = 39 „	15,95
III. Magermilch, Milchzucker, Mehl	1706	734 = 43 „	12,65
IV. Vollmilch	1926	706 = 37 „	31,7
Kind Sausner*)			
I. Magermilch, Milchzucker	1914	804 = 42 „	12,05
II. Milch, Mehlsuppe, Malz	1838	465 = 25 „	33,1
III. Vollmilch	1605	715 = 44 „	21,05
Kind Metzke*)			
I. Magermilch, Milchzucker	2414	875 = 36 „	14,7
II. Milch, Mehlsuppe, Malz	2351	1187 = 50 „	21,85
Kind St.**)			
I. Vollmilch	3943	2175 = 55 „	47,35
II. Milch, Mehlsuppe, Zucker	4043	2675 = 66 „	22,4

In einigen Versuchen haben die Autoren die Nahrung in Gramm, die Harnmenge nach dem Volumen angegeben. Dadurch entsteht natürlich eine Fehlerquelle, die bei sehr konsistenten Nahrungsgemischen 2 bis 3 Proz. ausmacht. Für die obigen Betrachtungen mit ihren weitergehenden Gesichtspunkten haben diese kleinen Differenzen naturgemäß keine Bedeutung.

Heubner[79]) weist darauf hin, daß bei seinen bekannten Versuchen mit Carstens „der atrophische, mit Mehl genährte Säugling, die größte tägliche Wasserausscheidung durch den Urin hatte, die wir überhaupt beobachtet haben".

Der von Rubner und Heubner[78]) bei Kufekemehldiät untersuchte Atrophiker hatte folgende Wasserbilanz:

Nahrungsmenge 2853,
Harnmenge 2099 = 73 Proz.

Bei Kuhmilch-Milchzuckerwasser waren die entsprechenden Zahlen:

Nahrungsmenge 3826,
Harnmenge 2038 = 53 Proz.

Eine noch extremere Größe erreicht die Harnwassermenge in dem gleichfalls schon erwähnten Versuch III von Niemann[138])

6550 : 5555 = 85 Proz.

Zerlegen wir den Versuch aus den schon erörterten Gründen in zwei Perioden, dann ergibt sich für Periode I (Mehl + Rohrzucker)

Periode I (Mehl + Rohrzucker) 3200 : 2645 = 83 Proz.
Periode II (reine Mehldiät) 3350 : 2910 = 87 „

*) Rothberg, Jahrb. f. Kinderheilk. 66.
**) Orgler, Monatsschr. f. Kinderheilk. 10. Nr. 7.

Bei partieller Inanition, denn anders ist in beiden Fällen die reine Mehlkost während des Versuchs nicht zu bezeichnen, fluten 73 bis 87 Proz. des eingeführten Wassers durch den Harn ab. Hierbei scheint der Zustand des Kindes weniger von Bedeutung zu sein, als die zugeführte Mineralmenge, denn das Kind Heubners und Rubners war ein Atrophiker, dasjenige Niemanns gesund. Die Aschezufuhr aber betrug bei Heubner und Rubner im Mehlversuch nur 3,978, im Kuhmilchversuch dagegen 13,123.

Jedenfalls lassen sich also aus dem kleinen bisher vorliegenden verwertbaren Material — in vielen Versuchen, die für unser Problem von Bedeutung sind, fehlen leider in den Protokollen die Harnmengen — keine Gesetze in bezug auf die Wasserabscheidung durch Harn und Kot ableiten.

Ich stelle weiterhin die Werte für die Wasserdampfausscheidung der Versuchskinder Heubners und Rubners und Niemanns zusammen.

I. Heubner u. Rubner: Kuhmilch, Körpergew. 2955 } Oberfl. 2450 qcm,
II. „ „ „ Mehl, „ 2946 }
III. Niemann: Mehl, „ 5630 „ 3737 „

I. Mittel 4 Versuchstage.
II. „ 3 „
III. „ 6 „

	H_2O		
	I	II	III
Es lieferte in 24 Stunden	163,25	127,4	132
Pro Kilo in 24 Stunden	55,24	43,24	23,7
Pro Kilo und Stunde	2,302	1,8	0,99
Pro Quadratmeter und Stunde	23,9	21,7	14,7

Die Zahlen für die Harnsekretion, desgleichen „die Verminderung der respiratorischen Wasserausscheidung bei Mehlnahrung" fordern, darin ist Niemann beizupflichten, zu weiteren Untersuchungen der Urinmengen bei einseitiger Mehlkost auf. Freilich ist zu bedenken, daß der Kochsalzmangel der Nahrung hierbei Berücksichtigung verlangt. Daß wir bei einer maskierten Inanition, wie sie die zusatzfreie Mehldiät eines Säuglings darstellt, keine positiven Bilanzen zu erwarten haben. wissen wir schon aus Blaubergs[21]) Stoffwechselversuch. Die Wasserretention als, sagen wir, normaler Effekt der Kohlehydrate kann nur zustandekommen, wenn in die Korrelationen der Kohlehydrate zu den anderen organischen und anorganischen Nahrungskomponenten nicht zu brüsk eingegriffen wird, wenn insbesondere eine Untergrenze disponibler Mineralien der Nahrung eingehalten wird. Ist dies nicht der Fall, dann läßt sich der Wasserhaushalt nicht mehr in seinen Einzelheiten überblicken. Dann kann es beispielsweise zum Abfluten des Wassers kommen und zu dem Bilde des extrem wasserarmen Mehlkindes. Wie ist nun aber der pastöse, pseudoödematöse Typ zu erklären?

Niemann glaubt diese Ödeme auf eine Kapitulation der Nieren vor der dauernden Mehrarbeit beziehen zu können.

Mir scheint diese Annahme unwahrscheinlich zu sein. Ich halte diese Ödeme für Inanitionsödeme. Die pathologische Wasserretention infolge Inanition ist durch Experimente Baers[6]), die wenig Beachtung in der Literatur gefunden haben, gut gestützt. Baer nimmt an, daß Mangel an harnfähigen Stoffen (Zucker, Kochsalz, Eiweißabbauprodukte [Harnstoff]) bei völlig intakten Nieren ebenso zu Ödemen führen kann wie Überfluß dieser Stoffe bei insuffizienten Nieren. Baer vermutet, daß bei dyskrasischen Zuständen Veränderungen der Blutzusammensetzung- und Menge vorliegen und daß die Niere erst sezerniert, wenn durch Ausgleich dieser abnormen Verschiebungen in der Blutzusammensetzung ein genügend starker Reiz ausgeübt wird.

Langstein und Meyer[110]) sprechen ganz allgemein von einer „Schädigung der Gefäße" (Säuglingsernährung und Säuglingsstoffwechsel S. 177).

Die Wasserretention schwindet, sobald der Organismus wieder Gelegenheit hat, harnfähige Substanzen vermehrt zu produzieren und sie zusammen mit dem überschüssigen Wasser durch den Urin zu entleeren.

Diese letztere Tatsache, die wir beim sich reparierenden „Mehlkind" stets beobachten können, scheint mir gegen eine renale Insuffizienz zu sprechen. Die Störung liegt vielmehr intermediär. Möglich, daß die Leber mitbeteiligt ist. Der Befund einer Fettleber beim Mehlnährschaden scheint darauf hinzudeuten. Es wären daher vermutlich Störungen in der Harnstoffsynthese bei daraufhin gerichteten Untersuchungen zu erwarten.

VI. Zur Praxis der Ernährung mit Mehlen.

A. Vorurteile.

Von Gregor[63]) ist nachgewiesen worden, daß die Furcht von der Entstehung von Anämie bei frühzeitigem Mehlzusatz zur Milch exakten Beweismaterials entbehrt, und daß umgekehrt gar nicht beachtet wird, wie wenig andere Formen der künstlichen Ernährung das Auftreten von Anämie, das doch so innig mit dem Begriff der künstlichen Ernährung verknüpft ist, zu verhindern vermögen.

Gregor fand bei seinen Studien über Ernährungserfolge mit kohlehydratreicher Nahrung, daß in 30 von seinen 90 Fällen das Resultat der Ernährung durch Auftreten bzw. Bestehenbleiben von Blässe beeinträchtigt wurde.

In bezug auf das Alter verteilten sich die anämischen Säuglinge folgendermaßen:

Es bestand Anämie:

Im 1. und 2. Lebensmonat	bei	8 von	33 = 24	Proz.
„ 3., 4. und 5.	„	„ 12 „	41 = 30	„
„ 6. bis 14.	„	„ 10 „	16 = 62,5	„

Es wurde also von den jüngsten mit Mehl ernährten Säuglingen ein viel kleinerer Prozentsatz anämisch als von den älteren. Er

schränkt die Beweiskraft dieses Berechnungsmodus allerdings selbst wieder ein, indem er angibt, daß die 10 Säuglinge der dritten Gruppe fast insgesamt bereits mit ihrer Anämie in die diätetische Behandlung eintraten.

Gregor kommt zu dem Schluß, „daß ein Einfluß der amylumhaltigen Kost auf pathologische Veränderungen des kindlichen Blutes bisher nicht erwiesen ist, daß andererseits „der Prozentsatz auffällig blasser Kinder selbst bei frühzeitigem Beginn und ununterbrochener Durchführung dieser Ernährung ein verhältnismäßig kleiner ist, daß endlich das „verhältnismäßig rasche Auftreten einer gesunden Hautfarbe eine besondere Eigentümlichkeit des kohlehydratreichen Regimes darstellt".

„Die Meinung, daß Säuglinge durch Ernährung mit Amylaceen rachitisch werden, ist ein durch nichts begründetes Vorurteil." (Stoeltzner in Pfaundler und Schloßmann. 2. 1910. S. 107). Reichlich 10 Jahre früher stand aber gerade dieses „Vorurteil" hoch im Kurs. Demme[38]) sah 73 Proz. aller Kinder, die frühzeitig Brei oder Zwiebackbeikost neben Kuhmilch erhalten hatten, später rachitisch werden. Nach Filatow[50]) erkranken „besonders häufig" diejenigen Kinder an Rachitis, „in deren Nahrung in den ersten Lebensmonaten stärkemehlhaltige Stoffe das Übergewicht hatten".

Zweifel[213]) lehnt heute noch die Mehlverabfolgung auch in Kombination mit Milch an Säuglinge des ersten Quartals ab, weil er die Entstehung von Rachitis befürchtet.

Bei den französischen Pädiatern begegnet man dieser Anschauung noch öfters. So weist Variot[199]) darauf hin, daß Mehl, im Übermaß der Milch zugesetzt, rachitigen wirkt und zum Mehlnährschaden führt. Variot selbst bezeichnet diesen Ausgang einseitiger Mehlernährung als „état hypotrophique". Bei Verwendung von Kakaomehl handele es sich möglicherweise um eine chronische Oxalsäurevergiftung, wodurch die Anämie der Mehlkinder ihre Erklärung fände (?).

Gregor[63]) war es zuerst, der 1900 energisch gegen die Annahme der rachitigenen Wirkung frühzeitiger Amylaceenverabreichung — die heute noch in der französischen Pädiatrie pietätvoll kultiviert wird — Front machte.

Das Material der Breslauer Poliklinik, an welchem Gregor seine ernährungstherapeutischen Studien machte, war sicherlich das denkbar ungünstigste, was den Ernährungsmodus des Säuglings und seine Ascendenz anbelangte. Kein einziger dieser Säuglinge konnte als eugenetisch gelten. Und dennoch wurden von den 33 ein- bis zweimonatigen Säuglingen nur 19 rachitisch und 42,5 Proz. blieben völlig frei. Und als rachitisch faßte Gregor damals allein schon jede Dentitionsanomalie auf, selbst wenn sie das einzige Symptom der Rachitis blieb.

Aus diesen Zahlen geht zum mindesten hervor, daß frühzeitige Ernährung mit amylumhaltiger Kost keineswegs eine schwere Rachitis provoziert.

Des weiteren hat Gregor nachgewiesen, daß es trotz epiphysärer Rachitis relativ selten zu Difformitäten kam und daß vor allen Dingen die Myopathien sich ausnahmslos eklatant besserten.

Auf diesen letzten Punkt legt Gregor großes Gewicht. Er hat aber in der Literatur wenig Beachtung gefunden.

Und doch ist die Beziehung der höhermolekularen Kohlehydrate, ganz besonders der Mehle zum Muskeltonus eine nicht abzuleugnende und oft erstaunlich sinnfällige Tatsache.

Auf dem Lübecker Kongreß (1895) machte Meinert[127]) darauf aufmerksam, daß wir die Kohlehydrate als eine Hauptquelle der Muskelkraft zu schätzen haben. Sie seien beispielsweise in akuten Krankheiten eine Kraftquelle für den geschwächten Herzmuskel.

Ähnlich äußert sich Jacobi: „Wohl aber hat vielfältige Erfahrung bewiesen, daß die Ernährung der Muskeln nicht unter vorwiegender Albuminnahrung, sondern mit Beimischung von Kohlehydraten geschieht."

Gregor hat dann später nachdrücklich auf diese Beziehungen hingewiesen und sie durch klinisches Beweismaterial gestützt. Er bezeichnet „das in Beziehung auf die Muskelentwicklung erzielte Ergebnis bei Kindern, die schon von den ersten Monaten an reichlich Kohlehydrate zur Milch erhalten hatten, als äußerst günstig".

Von 33 1—2 monatigen Säuglingen blieben muskelschwach 8 = 24 Proz.
„ 41 3—4 „ „ „ „ 10 = 24 „

Selbst begleitende schwere Rachitis hinderte die frühzeitige kräftige Muskelentwicklung und Betätigung oftmals nicht. Es gelingt also nach Gregor, „bei kohlehydratreicher Nahrung unter Umständen in kurzer Zeit eine Reparation der vollständig daniederliegenden motorischen Funktionen zu erzielen". Aus frühzeitiger Addition von Amylaceen zur Nahrung resultieren „in der Mehrzahl der Fälle nicht allzu fette, nicht von Rachitis freie, aber muskelkräftige, agile Kinder". Ja, Gregor gibt sogar der Überzeugung Ausdruck, daß in Fällen von Rachitis mit besonders hervortretender Myopathie von einer kohlehydratreichen Nahrung selbst im frühen Säuglingsalter bessere Resultate erwartet werden können, als von jeder anderen künstlichen Nahrung, unter Umständen sogar noch bessere als von der Frauenmilch.

Auf die hervorragende Rolle, die die Mehle bei der Therapie der Tetanie einnehmen, sei hier kurz hingewiesen. Der Nutzen dieser von Fischbein[49]) angegebenen Behandlung ist evident. Escherich[45]) verfährt so, daß er bei manifester Tetanie künstlich genährter Säuglinge den Darm entleeren und 24—48 Stunden nur Teediät einhalten läßt.

Die Nützlichkeit dieses Vorgehens ist jüngst von Zybell[216])-Thiemich angezweifelt worden, hat jedoch in Ibrahim[89]) einen warmen Verteidiger gefunden. Die Mehrzahl der Kliniker wird wohl auf gleichem Standpunkte stehen wie der letztgenannte Autor und vorläufig an der sicher bewährten kurzdauernden Hungerdiät festhalten.

Escherich empfiehlt dann nach dieser Karenzperiode, oder je nach Maßgabe schon früher, milchfreie Mehle in 5 proz. Lösung zu

ordinieren und „nach einiger Zeit" wieder vorsichtig mit Milchzusatz zu beginnen. Obstipation ist sorgfältig zu vermeiden*).

Worauf die heilsame Wirkung der Mehlernährung bei Spasmophilie beruht, entzieht sich bislang unserer Kenntnis.

Nach Thiemich-Zybell handelt es sich um symptomatische Faktoren, da auch Frauenmilch die gleichen Effekte zeitigt wie die Mehle. Durch Einleitung einer „Kontrasternährung" werden schädliche Einflüsse des bisherigen Ernährungsmodus ausgeschaltet.

Gregor hat ebenfalls zuerst opponiert gegen die traditionell gewordene Verurteilung frühzeitig verabfolgter amylaceenhaltiger Kost als eines die „Skrofulose" begünstigenden Momentes. Er fand, daß dreiviertel seiner Säuglinge bei kohlehydratreicher Nahrung von Erscheinungen der Skrofulose verschont blieben.

Ähnlich sind ja auch heute unsere Anschauungen über die Verwendung von Amylaceen bei exsudativer Diathese. Jedoch würde ein näheres Eingehen auf diesen Punkt den verfügbaren Raum ungebührlich überschreiten müssen, ist zudem jüngst an anderer Stelle ausführlich erörtert worden (Klotz, Bedeutung der Konstitution für die Säuglingsernährung. Würzburg 1911).

B. Welche Mehle?

Ich habe schon erwähnt, daß die meisten Autoren die Auswahl unter den Getreidemehlen dem persönlichen Befinden des Einzelnen überlassen.

Dieser Standpunkt ist berechtigt, wenn man sich vergegenwärtigt, wie jungen Datums die Untersuchungen über die biochemische Differenz der Getreidemehle sind. In Anbetracht der geringen Mengen von Amylum, die dem Säugling zugemessen werden dürfen, kann ferner von Weizenmehl oder Hafermehl kein in die Augen fallender Unterschied im Ernährungseffekt erwartet werden. Es fehlt zudem noch jedes diesbezügliche klinisch-experimentelle und Stoffwechselmaterial. Ich möchte mich daher der Anschauung Thiemichs[193]), in Fällen, die bei Weizenmehl nicht gedeihen, einen Mehlwechsel eintreten zu lassen und Hafermehl zu verabreichen, nur mit Reserve anschließen.

Von größerer Bedeutung wird die Frage erst für das spätere Säuglingsalter, wo das Mehl unter den Nahrungsstoffen einen größeren Raum einnimmt. Hier wird man sich vergegenwärtigen, daß Weizenmehl im wesentlichen als Zuckerstufe resorbiert und als Glykogen abgelagert bzw. in Fett umgewandelt wird, während Hafer in der Hauptsache als leicht verbrennliche Kohlehydratsäure in den Stoffwechsel eintritt und nur bei reichlicher Zufuhr zu Glykogenie führt. Man wird also mit Weizen viel eher mästen können als mit Hafer.

Für konstitutionell abnorme bzw. kranke Kinder hat daher eine Unterscheidung zwischen Hafer und Weizen wohl Bedeutung. Leider aber fehlt uns vorläufig jegliches Stoffwechselmaterial.

*) Thiemich[192]) rät, die ausschließliche Mehlernährung nicht länger als 8 Tage durchzuführen.

Das **Hafermehl** wird besonders von **Dujardin-Beaumetz** empfohlen seines hohen Eisengehaltes wegen, „der den im Weißbrot und in der Kuhmilch weit übertrifft“ (**Jacobi**[86]). Auch **Dassein**[37]) zieht das Hafermehl allen anderen Getreidemehlen vor. Er wendet es nach dem 4. Monat in Kombination mit Kuhmilch an und weist darauf hin, daß man auch in England fast überall das Hafermehl, besonders das schottische Mehlprodukt, mit Vorliebe bei der künstlichen Ernährung verwende.

„De tous les aliments, y compris le lait de vache, c'est la farine d'avoine qui se rapproche le plus du lait de femme comme éléments plastiques et respiratoires“ (!!). Beweisendes großes Zahlenmaterial sucht man in seiner, sowie in allen anderen einschlägigen Publikationen vergebens.

Ein anderer französischer Autor, **Andérodias**[3]), empfiehlt ebenfalls den Hafer wegen seines hohen Cellulosegehaltes bei Zuständen von Obstipation.

Marfan[126]) warnt dagegen ausdrücklich vor dem Hafer; er sah danach Erbrechen und Durchfall. Wenn man aus therapeutischen Gründen Mehl geben muß, dann soll Gerste oder Reis genommen werden.

Jacobi[46]) verwendet besonders das **Gerstenmehl**, weil man bei diesem seines niedrigen Fettgehaltes halber weniger Gefahr laufe, Durchfälle hervorzurufen. „Mein Rat geht daher ein für alle Mal dahin, Kindern mit Neigung zu Durchfällen Gerstenmehl, Kindern mit Neigung zu Verstopfung Hafermehl zu geben.“ „Im übrigen ist die chemische Zusammensetzung beider so nahezu gleich, daß es gleichgültig sein würde, auf welches von beiden die Wahl fiele.“

Wir sehen aus dem letztzitierten Satze, wie richtig **Jacobi** die Stellung der beiden Amylaceen im System einschätzte, obwohl zu der Zeit, da er seine „Pflege und Ernährung des Kindes“ schrieb, die einschlägige Literatur über die Chemie der Mehle recht insuffizient war. „Für ganz kleine Kinder“ soll man nicht die Perlgraupen, die zumeist Stärke enthalten, verwenden, sondern die ganzen Graupen stundenlang kochen, um auf diese Weise möglichst viel Gersteneiweiß und möglichst wenig Stärke in den Schleim zu bringen. Für das spätere Kindesalter können dann auch die stärkereichen Perlgraupen Verwendung finden.

Theoretisch betrachtet, sind diese Ratschläge durchaus rationell. Ein so erfahrener Praktiker, wie **Jacobi**, weiß, was er empfiehlt. Nachgeprüft, an großem Materiale, sind seine Angaben noch nicht.

Die Dosierung ist nach **Jacobi**: 1 Teil Milch, 3 Teile dünner, transparenter Gerstenschleim für jüngste Kinder, für 2—5 monatige 1:2, für ältere 1:1.

In Frankreich werden bei Magendarmstörungen fermentierte Hafersuppen verabreicht. Hafermehl wird mit Hefe kurze Zeit vergären gelassen. Dann wird filtriert und das Filtrat gekocht (Zentralbl. f. d. ges. Phys. u. Path. d. Stoffwechsels 1909, S. 875).

In der Lehre von der Ernährung der landwirtschaftlichen Nutztiere wird der Hafer hervorragend bewertet. „Hinsichtlich Schmackhaftigkeit und Bekömmlichkeit übertrifft er alle Körnerarten, Digestionsbeschwerden treten nach Haferfütterung kaum auf. Als Kraftfutter ist er für das empfindlichste unter den Nutztieren, das Pferd, so hoch geschätzt, daß man ihn nur ungern und dann auch nur teilweise durch anderes Futter ersetzt.“ Gerste ist der „Hafer der heißen Länder“, aber ihm nicht ebenbürtig (Kellner[25]). Man glaubte früher, die tonisierende Wirkung des Hafers auf ein alkoholextrahierbares Alkaloid, das „Avenin“ Sansons, beziehen zu dürfen. Weiser[206]) wies jedoch nach, daß der Hafer gar kein Alkaloid enthält.

Ballot[8]) gibt an, daß man, falls bei seiner Buttermilchsuppe Durchfälle eintreten, das Weizenmehl durch Reismehl ersetzen soll.

Weizenmehl ist stickstoffarm, es kann daher (!) zweckmäßig als Beikost vor dem Abstillen verwendet werden, in gleicher Weise wie Reis und Tapioka (Roux[165]).

Nach dem 15. Monat soll man zweckmäßig die Mehle variieren, d. h. abwechseln zwischen Hafer und Gerste, Weizen und Mais. Denn jedes Mehl hat seine charakteristischen Eigenschaften, seine differente Zusammensetzung in bezug auf Fett, Salze, Eiweiß und Kohlehydrate. Es empfiehlt sich sogar unter Umständen täglicher Wechsel! (Roux.)

C. Wieviel? Wann?

Die rein praktische Seite der Mehlfrage bereitet ein Dilemma. Wann sollen wir Mehl verabreichen?

Auf diese Frage ist eine präzise Antwort unmöglich. Jeder erfahrene Pädiater hat darüber seine eigene Ansicht. Es ist positiv erwiesen, daß auch Säuglinge der ersten Lebenstage bereits Mehl, in Gestalt von dünnen Schleimabkochungen „vertragen“, d. h. nutzbringend verwerten. Jedoch sind ebenso viele Mißerfolge bekannt. Die Fähigkeit, das Stärkemehl abzubauen, ist individuell außerordentlich verschieden. Daß man „ganz jungen kranken Säuglingen vorübergehend getrost“ Mehlabkochungen geben kann, haben Heubner und Carstens schon 1895 betont. Die zwei Indikationen, die sie damals aufstellten, 1. die Milch durch Zusatz von Mehlabkochungen verdaulicher zu machen und 2. einem kranken Darm die schwere Arbeit der Fett- und Eiweißverdauung zeitweilig zu ersparen, entsprachen dem damaligen Stande der Kenntnisse.

Es schien mir eine ebenso wenig kurzweilige wie lohnende Aufgabe zu sein, alle Lehr- und Handbücher, Grundrisse und Leitfäden der Kinderheilkunde daraufhin zu studieren, wie sich unsere zeitgenössischen Pädiater zu Mehlfrage stellen. Ich glaube auch nicht, daß dem Leser irgendwie damit genützt ist, wenn er erfährt, daß X pro, Y contra votiert. Wenn man an alle prominenten Pädiater der Erde Fragebogen senden würde: „Wie denken Sie über Mehlzusatz zur Säuglingsnahrung?“ so dürften die Antworten in allen Regenbogenfarben spielen.

Ich gehe aus den schon erwähnten Gründen nur insoweit auf die

Anschauungen einiger Pädiater in dieser Frage ein, als sie mir durch ihre Begründung bemerkenswert erscheinen.

In „La Pratique des maladies des enfants", dem modernsten französischen Lehrbuch der Pädiatrie empfehlen Méry, Guillemot und Génévrier die „diète hydrocarbonée" in Gestalt der Gemüsesuppen (Kartoffeln, Moorrüben, Bohnen usw.) ohne Mehlzusatz für jüngste Kinder, mit Mehlzusatz für ältere. Sie begründen dies damit, daß in allen Zuständen akuter Gastroenteritiden besonders die Proteine schlecht vertragen werden, weil sie ein geeigneter Nährboden für die Proteolyten sind. Die Gemüsesuppen hindern die schädliche Vermehrung der Fäulniserreger und begünstigen die Entwicklung der Milchsäurefermente, deren Nutzen gegenüber der Darmfäulnis von Metschnikoff und Tissier bewiesen ist.

Bei Verstopfung empfehlen dieselben Autoren beim Brustkind bis zu 6 Monaten die Ernährung der Stillenden zu regeln, und erst wenn der Säugling über $^1/_2$ Jahr alt ist, ein Allaitement mixte einzuleiten mit Gerstenmehlsuppe.

„On se trouvera naturellement arrêté chez le jeune enfant par l'impossibilité de donner d'autre aliment que le lait."

Die meisten anderen französischen Pädiater rücken die Grenze noch weiter hinauf, bis zum 12. Monat. Begründung: „Les recherches de Zweifel, de Bidder, Schmidt et Korowin", und die Beobachtung, daß, wenn man früher Amylaceen gibt, als oben angegeben, fast immer „Dyspepsien" eintreten und „Rachitis" folgt.

Comby wartet den 8. Monat, Legendre und Broca den 12. ab. Budin gibt gelegentlich etwas früher als vorm 12. Mona amylaceenhaltige Beikost. Marfan erlaubt beim Brustkind im 6. Monat, beim künstlich genährten im 10. Monat Mehlbeikost. Roux, der Autor einer französischen Monographie über die Verwendung der Mehle, kommt zu folgendem Schluß: Man kann sehr geringe Mehlgaben vom 6. bis 9. Monat geben, geringe Mehlmengen vom 9. bis 12. Monat. Von da ab besteht keine Gefahr mehr. Normalerweise, also beim gesunden Kind, soll man vor dem 9. Monat, oder bevor der Säugling 8 kg wiegt, kein Mehl geben. Dagegen empfiehlt Roux bei rekonvaleszenten Kindern nach Erkrankungen der Respirations- oder Digestionsorgane, bei Tuberkulose, bei Rachitis, bei Atrophie seine Cerealienabkochung hauptsächlich ihres Gehaltes an Phosphaten wegen. Sie ist aus je einem Suppenlöffel Weizenkleie und Gerstenmehl und je 2 Löffeln Roggen und Buchweizen zusammengesetzt (Wasser 1 Liter). Genauere technische Angaben über die Bereitung dieser Cerealienabkochung finden sich bei Roux (S. 53). Die Art und Weise der Anpreisung: „Le rachitique ne peut qu'y trouver des ressources inépuisables", ohne Beläge mit Krankengeschichten veranlaßt mich, von einem näheren Eingehen hierauf abzusehen.

Rotch (New York) bekennt sich als Feind der Milchverdünnung mit Gerstenschl im. Erstens kommt weder in Kuh- noch in Frauenmilch Stärke vor, „ein Fingerzeig der Natur". Zweitens enthält Barley-

water fast gar keine Stärke, ist also im großen und ganzen nichts weiter als Wasser. Und endlich die amylolytische Subfunktion: „The infant is prepared to take sugar, the adult to take starch."

Escherich[46]) äußert sieh zur Mehlfrage wie folgt: „Kleine Mengen, unter 1 Proz. Stärke, wie sie beispielsweise in den Rollgersten oder Reiswasserabkochungen enthalten sind, können auch von den jüngsten Kindern verdaut werden." Mehlbrei oder Mus oder „Kocherl" ist für ganz junge Kinder schädlich und daher unzulässig, da diesen „die zur fermentativen Umwandlung der Stärke notwendigen Fermente fehlen, oder doch nur in sehr geringer Menge zur Verfügung stehen".

Heim (Budapest) verabreicht Säuglingen unter 3 Monaten an der Brust bei acholischen Stühlen und mangelnder Zunahme eine 10 proz. mit Milchzucker versüßte Kufekemehlsuppe. (Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk. 5.)

Heubner[80]) glaubt, daß man bei der künstlichen Ernährung im allgemeinen mit den Milch-Milchzuckermischungen auskommt. Bei „empfindlichen" Kindern empfiehlt es sich, an Stelle des Wassers eine dünne 3 proz. Hafer- oder Gerstenmehlabkochung zu verwenden.

Bekannt ist der Standpunkt Czerny-Kellers in der Mehlfrage. „Als den Zeitpunkt, an dem wir bei jedem Kinde, auch wenn sich bis dahin die Ernährung mit Milch ohne Mehl durchführen ließ, mit einer Mehlernährung beginnen, bezeichnen wir die Zeit des vollendeten 6. Lebensmonates." Es geschieht dies, um einer Steigerung der Milchmengen mit ihren bekannten schädlichen Folgen, vorzubeugen.

Vor einem Zuviel an Mehl schützen Beobachtung der Reaktion und Konsistenz der Fäces, Meteorismus, Flatulenz, zu rapide Gewichtsanstiege.

Die Autoren haben ferner selbst oder durch die Arbeiten ihrer Schüler darauf hingewiesen, daß auch jüngste Kinder und Neugeborene mit amylaceenhaltigen Milchmischungen ernährt werden können. Dieser Standpunkt der Autoren bezieht sich auch auf kranke und konstitutionell abnorme jüngste Säuglinge. Allerdings unter aufmerksamster Beobachtung der individuell verschiedenen Amylumtoleranz. In den ersten Lebenstagen und Wochen kommen ausschließlich dünne Schleimabkochungen in Betracht, auf deren Herstellung und nähere Charakterisierung ich hier verzichte, da der Gegenstand im Handbuch von Czerny-Keller erschöpfend dargelegt ist. Bei den minimalen Stärkemengen, die in dies Dekokt übergehen, ist es belanglos, welche Amylaceenspezies man wählt. Die allerschwächsten Gärungsprozesse hat man bei dünnem Kartoffelstärkeschleim — aus groben Stärkewürfeln hergestellt — zu gewärtigen.

Alles in allem genommen steht die deutsche Pädiatrie dem Mehlzusatz zur Milch bei weitem weniger ablehnend gegenüber als in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts. Dieser Umschwung datiert seit den Untersuchungen von Heubner, Carstens und den großzügigen Arbeiten der Breslauer Schule. Im Verein damit hatten die neueren Studien von Moro, Gillet, Jakubowitch, Ibrahim u. a. eine Korrektur

der Anschauungen über die Minderwertigkeit der diastasierenden Fermentfunktionen des Säuglings zur Folge.

Wie sehr sich die Anschauungen in dieser Hinsicht verschoben haben, beweist wohl am besten ein Zitat: „Noch ganz anders und viel ungünstiger stellt sich die Sache dann (nämlich bei Ersatz des Fettes durch konzentrierte Milchzuckerlösungen), wenn an Stelle des Zuckers der Ersatz des Fettes durch Amylum erfolgen soll, da nunmehr dem Organismus die weitere Aufgabe zugemutet wird, das Amylum in eine resorptionsfähige Substanz, in Zucker zu verwandeln, wenn anders es nicht unausgesetzt den Körper wieder verlassen soll" (Schloßmann, 1898[176]).

Einen völlig negierenden Standpunkt nehmen heute noch nur Oppenheimer[139]) und Zweifel[213]) ein. Oppenheimer erkennt ausdrücklich an, daß „manche Kinder bei Schleim- oder Mehlernährung vortrefflich gedeihen", rät aber, auch bei gesunden Kindern prinzipiell auf Schleim und Mehl zu verzichten, weil die Gefahren der Mehlfütterung größer sind als die Vorteile.

Zweifel[213]) lehnt prinzipiell jede Mehlverabfolgung — auch in Kombination mit Milch — an Säuglinge des ersten Quartals ab, weil er die Entstehung von Rachitis dadurch zu begünstigen fürchtet.

Wer sich diesen Standpunkt zu eigen macht, begibt sich damit aber eines wertvollen, ja a. U. unersetzbaren diätetischen Hilfsmittels. Häufig genug kann der Arzt in Lagen kommen, wo er eine amylaceenhaltige Beikost verordnen muß und zwar schon bei ganz jungen Säuglingen. Es gibt konstitutionell abnorme Säuglinge, die unweigerlich der Atrophie verfallen, und selbst an der Brust kann dieser Fall eintreten, wenn man die Ernährung nicht modifiziert. Und hier hilft dann kein Disaccharid, sondern wird einzig durch Mehlzusatz die Entscheidung im Sinne einer Reparation herbeigeführt.

Wieviel Mehl allerdings gesunde und kranke Säuglinge erhalten dürfen, diese Frage kann heute noch nicht beantwortet werden. Die exakte Dosierung leidet zuerst darunter, daß Mehl ein Sammelname ist. Wie unendlich variieren die einzelnen organischen und anorganischen Bestandteile im Mehl, wie wenig gleichen sich Rollgerste, Perlgraupen, Weizengries und wie die einzelnen Produkte alle heißen mögen, einander! Dann der Wasserzusatz, die Kochdauer, das Passieren durch Siebe. Aus diesen Gründen wird die Mehldosierung wohl nie über approximative Werte hinauskommen. In den Lehrbüchern finden sich die Angaben zur Herstellung von Schleimen und Mehlsuppen, die jeder Hausfrau geläufig sind, vor. Aus dem Respirationsstoffwechselversuch von Heubner und Rubner an dem $3^1/_2$ monatigen Atrophiker wissen wir, daß ausschließliche Ernährung mit 50 g Kufekemehl pro Tag eine Hungerkost bedeutet.

Ein Tagesquantum von 50 g Weizenmehl (in 1 Liter Malzsuppe) dürfte das Maximum des Erlaubten im Verband anderer Nährstoffe für

einen Säugling etwa im 9. Monat sein. Exakte Zahlen lassen sich hier aber gar nicht bringen. Es gibt gesunde Säuglinge, die viel mehr vertragen, und wieder andere, die auf viel weniger mit Durchfällen reagieren.

Für ganz junge Säuglinge empfiehlt L. F. Meyer[130]) folgende Skala:

1. Monat	5 g	Hafergrütze	auf	1	Liter	Wasser,
2. „	10—20 „	„	„	1	„	„
3. „	15—30 „	„	„	1	„	„
4. „	30—40 „	„	„	1	„	„

Wohl zu unterscheiden ist jedoch die Verwendung des Mehles im Verband anderer Nährstoffe von der einseitigen Mehlkost, deren direkte und indirekte Schädigungen wohlbekannt sind.

Näher hierauf einzugehen, würde auf das große Kapitel der Ernährungstherapie kranker Kinder führen, auf den Mehlnährschaden im besonderen, die Ernährungsstörungen infolge Mißbrauchs der Kohlehydrate im allgemeinen.

Unsere Kenntnisse vom Mehlnährschaden sind zudem in keiner Weise über die Grundbegriffe hinausgekommen, die die Untersuchungen der Breslauer Schule festgelegt haben. Es erübrigt sich daher eine Wiederholung oft gesagter Dinge an dieser Stelle.

Auch auf das „durch die Praxis geheiligte Schema“ (Rietschel[156]) bei gewissen akuten Darmstörungen nach Aussetzen der Nahrung und Teediät mit einer dünnen Schleim- oder Mehlabkochung die Ernährung wieder aufzunehmen, habe ich hier nicht einzugehen.

D. Die Kindermehle.

Eingangs dieser Arbeit habe ich bereits von den Kindermehlen gesprochen. An dieser Stelle möchte ich ausführlicher hierauf eingehen.

In den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts tauchten die ersten Kindermehle auf und wußten sich sofort den Markt zu sichern. Die Fülle immer neuer in den Handel gebrachter Präparate bewies die pekuniär lohnende Zugkraft dieses Nahrungsmittelartikels. Kam es doch mit Hilfe kritikloser Empfehlungen und rücksichtsloser Reklame so weit, daß, wie Biedert[16]) schreibt, die Liebigsche Suppe dem Nestleschen Kindermehl in der öffentlichen Gunst weichen mußte. Wie die Kindermehle seinerzeit alle Welt faszinierten, darauf haben Jacobi und Biedert beredt hingewiesen. Letzterer macht mit berechtigtem Spott darauf aufmerksam, daß ein Arzt, der mit Hilfe von Nestlemehl seine Säuglingsmortalität von 50—60 Proz. auf 20 Proz. herabdrücken konnte, besonders wegen seiner 50 Proz. Mortalität angestaunt zu werden verdient.

Es kam denn auch, wie ich schon geschildert habe, zur Reaktion gegen die Auswüchse der Kindernährmittelindustrie. Es mußte doch schließlich auch dem vertrauensvollsten Praktiker auffallen, wie jedes

neu auftretende aus der gar nicht mehr zu übersehenden Menge der Kindernährpräparate, in sich die Bestandteile der Frauenmilch „in größter Harmonie“, „in natürlichster Komposition“ vereinigte. Wie jedes Präparat der Frauenmilch „am nächsten kam“. Das war die Zeit, als Zweifel[214]) fand, daß Magen und Darm eines mit Nestlemehl gefütterten Säuglings überall unveränderte Stärke enthielt, als die Untersuchungen zahlreicher Forscher über fermentative Rückständigkeit des Säuglingsorganismus zu dem gänzlichen Boykott des Mehles führten.

Die Nährmittelfabrikanten trugen denn auch den neuen Anschauungen über die Physiologie des Kohlehydratabbaues sofort bereitwilligst Rechnung und bescherten uns nun die Kindermehle par excellence: die dextrinisierten, aufgeschlossenen, zumeist milchfreien Mehle. Dieselben sollten neben ihren zahllosen sonstigen Vorzügen auch die Labgerinnung der Kuhmilch zu einer außerordentlich feinflockigen gestalten.

Chapin[29]) prüfte die Einwirkung von Mehlzusatz auf die Labgerinnung der Kuhmilch. Es ließ Lab erst auf Vollmilch, dann auf Milch-Wasser (1:1) und dann auf Milch-Gerstenschleim (1:1) wirken. Das Casein fand sich dann im letzten Fall als am feinsten verteilt vor. Bei künstlichen Verdauungsversuchen erwies sich ebenfalls die letzte Kombination als die am raschesten verdaute. Auch am Hund mit einer Magenfistel ergaben sich gleichsinnige Resultate. Noch feinere Caseinflocken wurden erhalten, wenn dextrinisierte Gerste verwendet wurde. Ein Fehlversuch klärte sich dadurch auf, daß der verwendete Gerstenschleim durch zweitägiges Stehen verdorben war.

Dagegen wollte Biedert feinflockigere Gerinnung weniger durch Schleim als vielmehr durch die Mehle (Kufeke usw.) bewirkt sehen.

Da seit 1903 keine Neuauflage erschienen ist, können wir heute noch im König[103]) lesen: „Rohe Mehle sind auch schon deshalb ungeeignet für die Kinderernährung, weil das Kind in den ersten Lebensmonaten kein stärkelösendes Enzym besitzt.“ „Ein unter Zusatz von Milch aus aufgeschlossenen Mehlen durch Eintrocknen hergestelltes Kindermehl von folgender Zusammensetzung:

6 Proz. Wasser, 15 Proz. Protein, 5 Proz. Fett, 50 Proz. löslichen, 21 Proz. unlöslichen Kohlehydraten, 0,5 Proz. Rohfaser, 2,5 Proz. Asche, 1 Proz. Phosphorsäure würde nach dem 6. Lebensmonat als Ersatz der Muttermilch gelten können.“

Von den dextrinisierten Kindermehlen verdienen die aus Hafer hergestellten nach König besonders den Vorzug. (König, Teil II. 1904.)

Die dextrinisierten Mehle hatten eine erneute, natürlich vorwiegend deutsche literarische Produktion zur Folge. Wie ein Heuschreckenschwarm verfinsterten die Publikationen über dextrinisierte Mehle den Lesehimmel. Wer das Gruseln lernen will, der werfe einen Blick in die Literatur jener Zeit. „Der Stuhlgang erfolgt 2—3 mal ohne Beschwerden“; „Muskel- und Knochenbildung schreitet in befriedigender Weise vorwärts“, „blühendes, auf ungetrübtes Wohlbefinden hinweisendes

Aussehen". „**Escherich** verwendete dasselbe (Kufekemehl) bei seinem eigenen Jungen, und versuchte auch mehrere andere Proben von Kindermehlen, aber keines hatte eine so günstige Wirkung auf das Körpergewicht und die Beschaffenheit des Stuhlganges, wie das Kufeke-Kindermehl". „Da Kufekes Kindermehl die in der Muttermilch vorhandenen Nährstoffe in dem richtigen Verhältnis enthält, kann es Säuglingen zur ausschließlichen Ernährung dienen" (**Drews**[39]). In diesem Stile: „Vive Kufeke, à bas Nestlé", und umgekehrt, bewegt sich die Literatur in selbst hochangesehenen Fachblättern.

Es ist aber entschieden, daß die große kulturelle Rolle, die einst die Muttermilchersatzpräparate, die Kindermehle usw. zu spielen berufen schienen, auf irrigen Voraussetzungen basierte. Die Muttermilch läßt sich nicht ersetzen, wir kennen keine Form der künstlichen Ernährung, die derjenigen an der Brust äquivalent ist. Und es ist der Industrie nicht gelungen, ein Ersatzmittel der Frauenmilch darzustellen, das jeder Kritik standhält.

Die **Zusammensetzung der verschiedenen Kindermehle** weicht von der der Amylaceen mehr oder weniger stark ab.

	Wasser	Protein	Fett	Kohlehydrate lösl.	Kohlehydrate unlösl.	Rohfaser	Asche
Nestlés Kindermehl	6,01	9,94	4,53	42,75	34,70	0,32	1,75
Mufflers „	5,63	14,34	5,8	27,41	44,22	0,34	2,4
Klopfers „	3,73	18,63	3,2	67,85	4,07	—	2,5
Kufekes „	8,37	13,24	1,69	23,71	50,17	0,59	2,23
Rademanns „	5,58	14,15	5,58	17,29	52,74	0,73	3,93
Mellis food „	6,15	7,81	0,29	75,65	6,93	—	3,17
Theinhardts Infantina (1904)	3,83	17,19	5,85	49,01	20,54	—	3,58
Phosphatine Falières	5,8	2,35	1,92	56,68	31,98	—	1,22

Diese Angaben beziehen sich auf gewöhnliche, im Handel kursierende Ware und stellen zumeist Mittelwerte nach **König** (1903) dar. (Vergl. die Tabelle am Schluß dieses Abschnittes.) Seitdem aber haben sich die Analysenwerte einiger Mehle etwas verschoben, wie die folgenden Zahlen zeigen (1910):

	Wasser	Protein	Fett	Kohlehydrate lösl.	Kohlehydrate unlösl.	Asche
Kufeke*)	—	13,05	—	70,88	10,75	2,05
Kufeke**)	5,85	14,12	1,3	30,50	45,70	2,53
Nestlé*	3,81	14,34	5,5	58,93	15,39	2,08
Kufeke***)	7,8	13,7	0,3	75,7, davon 70 % wasserlöslich		1,4

*) Nach Angabe des Fabrikanten.
) Nach Angabe von Dr. **Theinhardt.
***) Analyse **Toerring-Escherich**[194].

Man ersieht hieraus, wie sehr sowohl Nestle wie Kufeke später den Gehalt an löslichen Kohlehydraten gesteigert haben.

Blauberg[22]) verdanken wir eine Anzahl Analysen (Prozentzahlen) über den Mineralbestand einiger Kindermehle:

Kindermehl	Kohle-hydrate	CaO	MgO	K_2O	Na_2O	Cl	SO_3	P_2O_5
Nestlé	75,6	0,26	0,01	0,6	0,11	0,17	0,07	0,31
Muffler	72,5	0,91	0,01	0,13	0,04	0,02	—	0,95
Kufeke	78,5	0,05	0,1	0,66	0,27	0,06	0,1	0,61
Rademann . . .	66,4	1,1	0,2	0,44	0,2	0,02	0,08	1,1
Knorrs Hafermehl	67	0,02	0,12	0,31	0,1	0,09	—	0,64
Theinhardts Infantina	—	0,67	0,14	0,41	0,40	0,33	0,19	0,95

Von den obigen Werten für das Nestlémehl weicht eine neuere Analyse von Albu-Neuberg[2]) erheblich ab:

Auf 100 g Trockensubstanz: 3,842 K_2O
0,703 Na_2O
1,612 CaO
0,05 MgO
0,201 P_2O_5
1,253 } Cl.
Zweifel[213]) fand in 100 g Trockensubstanz: 0,29 } Cl.

Diese Differenzen sind gar nicht verwunderlich. Ein Einblick in die jahrelangen allmonatlich ausgeführten Analysen des Theinhardtschen Präparates, das sich eines sehr guten Rufes erfreut, läßt ersehen, wie sehr selbst bei diesem bereits die organischen Hauptkomponenten schwanken.

Der Stickstoffgehalt ist bei den deutschen Präparaten ziemlich gleichhoch. Am höchsten bei den Theinhardtschen Präparaten. Sehr niedrigen Proteingehalt haben die französischen Kindermehle, gemäß der in Frankreich tradierten Anschauung von der großen Bedeutung der Darmfäulnis. Auch der Fett- und Mineralstoffgehalt hält sich bei ihnen an niedrige Zahlen.

Ungeheure Mannigfaltigkeit herrscht bei den Kindermehlen in bezug auf das Verhältnis der löslichen zu den unlöslichen Kohlehydraten. In den letzten Jahrzehnten war die Tendenz nach Steigerung der Quote löslicher Kohlehydrate unverkennbar. Einige Kindermehle haben daher ihre Komposition in dieser Hinsicht förmlich umgekehrt. Mehrere Fabrikanten „lösten" das Problem der Steigerung der löslichen Kohlehydratmenge höchst einfach dadurch, daß sie ihrem Kindermehl Malzzucker oder gewöhnlichen Zucker zusetzten. Besonders rohrzuckerreich sind die „Phosphatines".

Neuerdings scheint sich jedoch in dieser Hinsicht wiederum ein Wechsel anzubahnen. Die Pädiatrie hat in den letzten Jahren die Gefahren der Kohlehydratgärung, insonderheit der aus der schnellen

Vergärung niedermolekularer Zucker und Doppelzucker entstehenden Gärungsprodukte erkannt. Es erscheint heute rationeller, entweder komplexe Kohlehydrate einzuführen, die keiner rapiden Vergärung anheimfallen, oder aber leicht vergärbare Kohlehydrate mit schwer vergärbaren zu verkuppeln.

Daher kommt der zerstoßene Zwieback wieder einmal zu Ehren, dessen Abbau durch die Länge des ganzen Darmtraktus sich vollzieht, und dessen zu schnelle Aufspaltung durch die diastasierenden Fermente man durch Röstung in Butter noch erschweren kann. In diese Rubrik gehören Rademanns Kindermehl mit 17 löslichen, 53 unlöslichen Kohlehydraten, Quaker Oats = 4:58, oder Seefeldners erprobter Nährgries 7:61, Neaves food mit 5:74, Imperial granum 6:70 und andere mehr.

Auf den Chlormangel der Kindermehle hat Zweifel[213]) besonders eindringlich aufmerksam gemacht.

Außerordentlich kochsalzarm ist nach Zweifel das Kufekemehl = 0,08 — 0,11 Proz. der Trockensubstanz.

Bei der Ernährung mit Kindermehlen hielt man eine ungenügende Zufuhr von Kalksalzen für offensichtlich und stimmte daher der Hypothese, daß bei vorzugsweiser Ernährung mit Kindermehl Rachitis oder rachitisähnliche Krankheitszustände — analog den Experimenten mit kalkarmer Fütterung — auftreten können, bei. Die Folge davon war, daß mit Milchzusatz versehene Kindermehle auf der Bildfläche erschienen und als alle Forderungen der Kritik erfüllend angepriesen und angewendet wurden — und noch heute in allen Kulturländern in Gebrauch sind. Obwohl Zweifel bereits durch Analysen von Nestlémehl auf die scheinbare Vollkommenheit der Kindermehle hingewiesen hatte.

Über den Gehalt an löslichen Kalksalzen der Kindermehle macht Zweifel folgende Angaben:

10,0 Nestlémehl enthielten 17 Proz. lösliches,
83 Proz. unlösliches Erdalkali
10,0 Kufekemehl sogar 94,4 „ „ „

Der Gehalt der Kindermehle an Kalk ist also relativ groß. Aber das Erdalkali ist fast völlig in unlöslicher Form enthalten, muß daher durch die Magensalzsäure erst löslich gemacht werden — oder durch die bei der Kohlehydratgärung entstehenden Säuren*).

Die Zahl der Kindermehle ist sehr groß, man kennt über 100 verschiedene Präparate, und große Apotheken, welche internationale Kundschaft haben, halten öfters bis 50 verschiedene Kindermehle auf Lager.

Nestlés Kindermehl wird aus „bester" Schweizermilch und

*) Raudnitz[153]) sah übrigens beim Säugling keine verbesserte Kalkresorption durch Verabreichung von Salzsäure, und Schütz[181]) kam zu ähnlichen Resultaten, indem einmal die Kalkbilanz zwar günstig durch Salzsäure beeinflußt wurde, ein zweites Mal jedoch das Gegenteil eintrat.

Weizenbrotkrusten hergestellt. Das Weizenbrot wird nach „besonderem“ Verfahren bereitet.

Mufflers sterilisierte Kindernahrung: „Eine sehr glücklich gewählte Mischung aus bester Kuhmilch, frischen italienischen Eiern, feinster Süßrahmbutter, Milchzucker, Zucker und dextriniertem Speltweizenmehl.“ Keimfreie Packung.

Kufeke: Milchfrei. „Hochdextrinisiert“. 9 Proz. Zucker.

Rademann: Dextrinisiertes Hafermehl mit Milch und Salzzusatz. Besonderes Röst- und Backverfahren.

Theinhardts Infantina: „Technisch ungemein vervollkommnete Verarbeitung von Milch-Weizenmehl, Zucker, Malz u. a.“

Phosphatine Falières: (Im Westen Deutschlands viel in Gebrauch.) Mischung von Reis-, Tapioka- und Kartoffelmehl zu gleichen Teilen, gezuckertem Kakao und Kalkphosphat.

Mellins Food: Fast völlig vermalztes Weizenmehl.

Sieht man von all dem Beiwerk ab, dann hat auch heute noch Biedert im großen und ganzen wohl recht, der 1880 schrieb: „Wahrscheinlich ist das Kindermehl im wesentlichen nichts als feines Zwiebackpulver“ (Kinderernährung 1880. S. 285).

Eine große Rolle spielt bei der Herstellung der Kindermehle der Röstprozeß — ein Kunststück, das jede Hausfrau schließlich selbst auf der eigenen Bratpfanne zuwege bringt.

Vergleichende Preise (zum Teil nach Camerer in Pfaundler-Schloßmann):

1/2 Kilo	Muffler	kostet	=	ca. 2,10	Mk.
„	Theinhardts Infantina	„	=	„ 1,90	„
„	Mellins Food	„	=	„ 2,50	„
„	Kufeke	„	=	„ 1,50	„
„	Nestlé	„	=	„ 1,40	„
„	Rademann	„	=	„ 1,40	„

Oder nach den im Handel kursierenden Packungen zusammengestellt:

1	Büchse	Rademann	=	1,00	Mk.
1	„	Theinhardts Infantina	=	1,90	„
1/2	„	„ „	=	1,20	„
1	„	Mufflers Kindernahrung	=	1,40	„
1	„	Nestlé	=	1,40	„
1	„	Kufeke	=	1,10	„

Die **Ausnutzung der Kindermehle** unterscheidet sich nicht wesentlich von derjenigen nativer Mehle. Schon Carstens wies darauf hin, daß beide in gleicher Weise zu mindestens 93 Proz. verzuckert und resorbiert werden.

Philips[149]) hat Stoffwechselversuche bei Ernährung mit dextrinisiertem und nicht dextrinisiertem Mehl angestellt, die aber die Frage

nicht endgültig entschieden haben und erneut aufgenommen werden müssten.

Von vornherein ist klar, daß man bei Ernährung mit aufgeschlossenen Mehlen weniger Kotkohlehydrate finden wird, als bei nicht dextrinisierten Mehlen. Der Abbau aufgespaltener Mehle muß naturgemäß gründlicher von statten gehen als beim nativen Mehl, da Enzyme und Bakterien leichtere Arbeit haben.

Nun wissen wir aber leider bis heute noch nicht, auf welche Zwischenprodukte beim Mehlabbau es eigentlich ankommt, können also gar nicht übersehen, wie weit wir durch unser präliminares Aufschließen dem Organismus vorarbeiten können und ob wir ihm überhaupt damit einen Dienst leisten. Terrien[191]) schwebte wohl der gleiche Grundgedanke vor, als er das Prinzip der Aufschließung der Stärke bei seiner mit Sauermilch versetzten Malzsuppe dahin zusammenfaßte: „Ce qu'il faut rechercher, c'est la liquefaction, ce qu'il faut éviter, c'est la saccharification." Der Organismus soll also im Prinzip sein eigener Malzextraktbildner sein. Vergessen wir doch auch nicht dabei, daß die Intensität des endogenen enzymatischen Prozesses und die Leistungsfähigkeit der Gärungserreger individuell verschieden sind, wir also einem Organismus, dessen Enzymapparat kräftig und dessen saccharolytische Darmflora hochaktiv ist, einen ganz überflüssigen Dienst leisten, wenn wir denaturierte Mehle einführen. Die endogene Denaturierung der Mehle ist der springende Punkt.

Die Bewertung der Resorptionsgröße für Eiweiß und Kohlehydrate ist heute erheblich im Kurs gesunken, seit wir wissen, daß die vollkommene Schlackenfreiheit der Nahrung keineswegs immer dem Ideal der Ernährung gleichkommt. Die einzige Ausnahme bildet wohl nur die Ernährung an der Mutterbrust, die schlackenfrei und doch ideal ist.

Die bessere Resorption der dextrinisierten Mehle erlaubt daher noch keinen Rückschluß auf ihre Überlegenheit gegenüber nicht dextrinisierten Mehlen.

Ein überzeugender Einfluß auf den Stickstoffwechsel und Fettstoffwechsel läßt sich aus den Philipsschen Versuchen nicht herauslesen; der Mineralstoffwechsel blieb ununtersucht. Die Harnmengen sind leider nicht angegeben.

In den Perioden mit Theinhardtmehl erscheinen prozentual weniger flüchtige Fettsäuren im Kot als bei gewöhnlichem Weizenmehl. Es scheint also weniger dextrinisiertes Mehl bakteriell zersetzt zu sein als Weizenmehl. Philips vermutet infolgedessen im Weizenmehl einen besseren Bakteriennährboden.

Diese Folgerung ist wohl ein Trugschluß. Das dextrinisierte Mehl ist ein besserer Nährboden. Warum liefert aber das Weizenmehl mehr flüchtige Fettsäuren?

Diese Frage läßt sich durch folgende Betrachtungen beantworten. Die chemische Zusammensetzung der beiden „Nährböden" differiert sehr, was auch Philips bereits zugab.

	Weizenmehlsuppe nach Philips	Theinhardts Kindermehl (nach König-Theinhardt)
Unlösliche Kohlehydrate	75 Proz.	15 Proz.*) (noch dazu bereits denaturiert)
Lösliche " (5 Proz. native, 10 Proz. Maltose hinzugesetzt)	15 "	53 " *) (davon Maltose 10—20 Proz. Invertzucker 12—18 " Dextrin 7 ")
Protein	10—12 "	16 "

Es liegt doch auf der Hand, daß beim Theinhardtmehl die Resorptionsbedingungen zweifellos günstigere sind. Es stehen sich 15 und 53 Proz. lösliche Kohlehydrate gegenüber, die infolge ihrer raschen Resorption den Bakterien entzogen werden. Beim Weizenmehl müssen 75 Proz., beim Theinhardtmehl dagegen nur 15 Proz. unlösliche Kohlehydrate abgebaut werden. Wenn man daher auf flüchtige Fettsäuren fahndet, muß man bei Weizenmehl einen höheren Prozentsatz finden.

Von weiteren Stoffwechseluntersuchungen — man müßte eigentlich annehmen, bei der Bedeutung dieser Frage für die Pädiatrie wäre ihre Zahl Legion — sind nur noch diejenigen von Concornotti[33]) zu besprechen. Sie stellen lediglich Ausnutzungsversuche über Theinhardts Infantina dar.

I. Gesunder 7 monatiger Säugling:

Periode I 1800 Vollmilch. Versuchsdauer 2 Tage
" II 1500 " " 2 "
(150 Milch äquikalorisch = 25 Infantina)
+ 50 Infantina

Resorptionsprozente.

	Stickstoff	Fett	Asche	Kohlehydrate
Periode I	89 Proz.	87 Proz.	66 Proz.	94 Proz.
" II	95 "	96 "	70 "	97 "

Kalorienverlust im Kot: Periode I = 10,8 Proz.
" II = 3,7 "

II. Dysyptischer überernährter 13 monatiger Säugling:

Periode I 3000 Vollmilch. Versuchsdauer je 2 Tage
+ 180 Brot
" II 800 Vollmilch " " 2 "
+ 200 Infantina

Resorptionsprozente.

	Stickstoff	Fett	Asche	Kohlehydrate
Periode I	81,2 Proz.	80,1 Proz.	62 Proz.	88,6 Proz.
" II	98,2 "	97,2 "	87,3 "	98,9 "

Kalorienverlust im Kot: Periode I = 18,3 Proz.
" II = 1,8 "

*) Nach Theinhardts Angabe (Mittel aus 50 Analysen: 16,72 : 53,61).

Daß man in der ersten Periode infolge der Dyspepsie durch Überernährung ($1^1/_2$ Liter Milch pro Tag!) keine glänzende Resorptionsbilanz erwarten kann, ist von vornherein klar. Aber die Resorptionsbilanz der II. Periode erscheint doch fast überirdisch schön.

Zudem läßt die Technik der Untersuchungsmethoden zu wünschen übrig, da Eigenanalysen der Infantina nicht vorgenommen wurden. Auch wurden die Kohlehydrate der Fäces nur rechnerisch ermittelt. Die viel wichtigeren Retentionszahlen fehlen.

Ich glaube jedenfalls resümieren zu dürfen, daß ein überzeugender Beweis für die Überlegenheit der dextrinisierten Mehle über die genuinen Getreidemehle noch aussteht.

Die Industrie liefert uns heute in allen Kulturstaaten so tadellose, preiswerte Mehle, daß man ohne die Kindermehle auskommt. Es soll nicht geleugnet werden, daß dieselben gute Dienste leisten können, aber es muß konstatiert werden, daß es durchaus unbewiesen ist, sie höher als die natürlichen Mehlprodukte zu bewerten. Die alte Ansicht, daß ein Mehl notwendigerweise aufgeschlossen sein müsse, um für die Säuglingsernährung tauglich zu sein, erklärt so manches verlangte und unverlangte lobende Gutachten mit klangvollem Namen aus früheren Jahren, mit dem Kufeke, Nestlé usw. noch heute prunken. Aber diese Anschauung hält moderner Kritik nicht mehr stand. Dort, wo das Geld keine Rolle spielt, kann man sich ruhig der Kindermehle bedienen. In den Händen des geschulten Pädiaters werden die Kindermehle zum mindesten keinen Schaden anrichten. Als Beikost für ältere Säuglinge sind sie gut zu verwenden, z. B. zur Herstellung von Puddings usw. (Hygiama).

Wenn daher noch kürzlich so scharf Opposition*) gegen die Kindermehle gemacht wurde, so ist dies zum Teil wohl auf die Art und Weise der Anpreisung und Ausschlachtung ärztlicher Namen seitens der Fabrikanten für ihre eigennützigen Zwecke zurückzuführen, wodurch der Laie irregeführt wird, zum anderen und wohl größten Teil auf die zumeist dilettantenhaften Ernährungsvorschriften, welche den Kindermehlen beigegeben sind.

Dieser diätetischen Schundliteratur, deren Umfang jeden Begriff überschreitet, gilt im Grunde der Kampf gegen die Kindermehle. Unter der Marke des populär-wissenschaftlichen Biedermanns, unter der Devise: „Babys Wohl über alles“ dringt der Nährmittelfabrikant mit Broschüren und Prospekten in Palast und Hütte aller Kulturländer und stiftet — gewiß ohne es zu wollen — Verwirrung und Unheil und arbeitet einerseits dem denkenden Arzte entgegen oder verleitet andererseits den mechanisch arbeitenden zur Kapitulation: „Machen Sie es nur so, wie es auf dem Prospekt steht.“ Wieviel hundertmale wird diese Phrase wohl täglich von Ärzten ausgesprochen!

Und in dem Prospekt steht beispielsweise: „Im Anfang wird dem

*) „Demgemäß muß man daran festhalten, daß kein einziges Mehlpräparat des Handels leistungsfähiger ist, als die . . . natürlichen Mehle“ (Langstein-Meyer[110]).

Kinde am Tage alle 2 Stunden und nachts zweimal die Brust gereicht". Bei künstlicher Ernährung ebenfalls „6 Mahlzeiten am Tag, 2 in der Nacht bis zum Alter von 4 Monaten". (Nestlé-Prospekt von Dr. Vidal 1904.)

Die Gesamtflüssigkeitsmenge beträgt bei Theinhardt (1910) im 6. Monat bereits 1 Liter, im 12. Monat 1200—1425. Muffler empfiehlt in der heißen Jahreszeit oder bei Mangel an einwandfreier Milch sein Kindermehl nur mit Wasser aufgekocht zu reichen und berichtet über glänzende Erfolge eines derartigen, mehrere Monate hindurch fortgesetzten Ernährungsmodus!

Czerny-Keller lehnen die Kindermehle ab. Escherich[46]) äußert sich diesbezüglich wie folgt: „Nur die elegante Packung*), die feinere Pulverisierung und die raschere Quellbarkeit hat die Kindermehle dauernd in der Gunst des wohlhabenden Publikums erhalten. Indes gilt auch für diese, daß sie unter keinen Umständen als ausschließliche Ernährung für Säuglinge, sondern nur als zweckmäßiger Zusatz zur Milchnahrung verwendet werden sollen."

Nur bei der Behandlung von Verdauungsstörungen finden die Kindermehle nach Escherich, Baginsky, Biedert, Monti eine spezielle Indikation. Bezüglich dieses letzteren vermittelnden Standpunktes stehen Escherich und die genannten Autoren aber auch im Gegensatz zu vielen Pädiatern. Heubner erwähnt gelegentlich Kufeke und Theinhardt. Als Langstein**) auf dem Königsberger Kongreß (1910) aussprach, daß die Kindermehle entbehrlich seien, erhob sich nicht eine Stimme für dieselben.

Auch viele französische Pädiater nehmen zu dieser Frage die gleiche Stellung ein, wie die überwiegende Anzahl der deutschen: „Il n'y a aucune raison pour les préférer aux farines simples", — schreibt Roux[165]).

Die Kindermehle ganz auszuschalten, wird nie erreicht werden, solange Uneinigkeit selbst in ärztlichen Kreisen über ihren Wert oder Unwert herrscht und solange eine rücksichtslose Reklame für die Fabrikanten arbeitet.

Bei den Müttern ist von altersher die Anschauung eingewurzelt und wird sich wohl nie ausrotten lassen, daß der ganz junge Säugling eigentlich etwas Besseres haben müsse, als die so wenig substantielle Zuckerwasserverdünnung der Milch. Und daher greifen die bemittelten Stände nur zu gern zu den Kindermehlen, während die armen und die ärmsten sich mit Zwieback, Semmeln und den billigen natürlichen Mehlen begnügen.

---

*) Ferner wohl auch das meist angenehme Aroma und der unleugbare größere Wohlgeschmack gegenüber gewöhnlichen Mehlen.

**) Langstein und Meyer[110]) geben zu, daß man die Kindermehle gelegentlich in der Praxis verwenden kann „wegen der bequemen Zubereitung". Ich habe die Erfahrung gemacht, daß diese Empfehlung nicht für alle Kindermehle Geltung hat. Es gibt einige weitverbreitete Kindermehle — nomina sunt odiosa —, deren Zubereitung sich in nichts von derjenigen einer Hafer- oder Weizenmehlsuppe unterscheidet. Viele Kindermehle sind allerdings selbst in kaltem Wasser ausgezeichnet löslich.

Rohnährstoffe, ausnutzbare Nährstoffe und Kalorienwerte. (Nach König.)

	Rohstoffe					Ausnutzbar				Roh-kalorien	Rein-kalorien
	N	Fett	Kohlehydrate löslich	Kohlehydrate unlöslich	Achse	N	Fett	Kohlehydrate löslich	Kohlehydrate unlöslich		
Nestlés Kindermehl	9,94	4,13	42,75	37,7	1,75	8,45	4,1	41,89	31,23	4050—4150	3713
Mufflers „	14,37	5,8	27,41	44,22	2,4	12,21	5,22	26,86	39,8	4039	3742
Kufekes „	13,24	1,69	23,71	50,17	2,23	10,59	1,18	68,86		3752—3820	3376
Rademanns „	14,15	5,58	17,29	52,74	3,93	12,03	5,02	16,94	47,47	4004	3625
Theinhardts Kindernahrung	16,35	5,18	52,60	16,87	3,54	13,9	4,66	51,55	15,18	4020	3774
Weizenmehl	10,68	1,13	74,74			8,65	0,85	73,62		3611	3442
Roggenmehl	9,62	1,44	73,84			6,73	0,86	69,78		3552	3196
Gerstenmehl	12,29	2,44	68,47			8,60	1,46	64,33		3559	3124
Hafermehl	14,42	6,78	66,41			10,53	4,06	63,09		3984	3410
			Stärke					Stärke			
Weizenstärke	1,13	0,19	84,11			0,79	0,08	81,59		3437	3309
Mondamin	1,2	0,01	85,11			0,84	—	82,56		3463	3343
Kartoffelstärke	0,88	0,05	80,68			0,62	0,02	78,26		3274	3162

VII. Schlußbetrachtungen.

Aus meinen Ausführungen geht hervor, daß also die Rolle des Mehles bei der Säuglingsernährung noch keineswegs klargestellt ist. Es sind nur neue Grundlagen geschaffen, von denen das Problem weiter studiert werden kann. In allererster Linie müssen frühere Untersuchungen über den Stickstoffstoffwechsel und den Mineralstoffwechsel, die der damals noch unterschätzten Differenz zwischen Mehl und Zucker und der einzelnen Mehle untereinander nicht Rechnung getragen haben, erneut aufgenommen werden. Bei der großen Verschiedenheit der Zucker- und Mehlwirkung ergibt sich die Notwendigkeit, festzustellen, wie der organische und anorganische Stoffwechsel von ihnen beeinflußt wird, wenn sie für sich oder kombiniert zur Ernährung verwendet werden.

Von der großen Bedeutung der sauren Reaktion habe ich mehrfach gesprochen und die Rolle der Gärungssäuren für alle Teilgebiete des Stoffwechsels beleuchtet. Auch für den Kohlehydratstoffwechsel gilt das Grundgesetz: kleine Mengen organischer Säure tonisieren, große hemmen den Kohlehydratabbau.

Ein alkalisches Milieu ist ein ungünstiger Boden für die Diastasierung. 0,5 proz. Milchsäuregehalt begünstigt, 1 proz. hemmt die Wirkung der Maltase. Werden wässerige schwach alkalische Malzinfuse mit Milchsäure neutralisiert, so steigt das Saccharifizierungsvermögen an (Petit[146]).

Die Bedeutung der Kohlehydrate, ja ihre Unentbehrlichkeit für den Ablauf gewisser Lebensprozesse, beispielsweise die Wärmeregulierung, ist bekannt.

Es ist bisher nicht untersucht, ob zwischen Mehlen und Zuckerarten in dieser Hinsicht Unterschiede bestehen. Mir scheinen dieselben nicht unwahrscheinlich zu sein. Fast alle Mono- und Disaccharide führen in der Hauptsache oder doch im letzten Grunde zur Zoamylie, bei den Mehlen scheint die Glykogensynthese weniger im Vordergrund zu stehen, als vielmehr die Bildung anhepatischen, leicht verbrennbaren oder Gärungssäuren bildenden Kohlehydrates. Daß es bei den Mehlen natürlich auch immer zu einer partiellen Glykogenbilduug kommen muß, ist selbstverständlich.

Das Kohlehydratminimum für den Säugling bedarf noch genauerer Fixierung. Der Organismus gewöhnt sich im Bedarfsfalle an sparsame Wirtschaft mit Kohlehydrat und stellt sich auf ein Verbrauchsminimum ein. Beim Erwachsenen schätzt Rosenfeld[161]) die unterste Grenze des Kohlehydratbedarfs auf 30—40 g ein.

Die Bedeutung des Glykogengehaltes der Leber für ihre Tätigkeit als entgiftendes Organ ist bekannt. Je größer die Glykogendepots, um so höher die Fähigkeit in dieser Hinsicht. Wenn nun andererseits beim Mehlnährschaden häufig Fettlebern angetroffen werden, so liegen hier die Verhältnissen kompliziert. In diesem Falle kursiert entweder nur anhepatisches Kohlehydrat, dann ist die Fettleber verständlich, oder aber es spielen infektiöse Prozesse mit sekundärer Leberverfettung eine Rolle. Das Fehlen einer Fettleber spricht gegebenenfalls nicht gegen die Abwesenheit eines oder beider Momente, denn bei Fettarmut des Organismus kann es nicht zur Fetteinwanderung in die Leber kommen.

Über etwaige differente Beziehungen der Mehle und Zucker zu diesem entgiftenden Vermögen der Leber sind mir Untersuchungen nicht bekannt geworden.

Die große Bedeutung der Mehle für die Zerstörung der Acetonkörper habe ich schon mehrfach erwähnt.

Das Extrem der Kohlehydratwirkung: die Fettmast, bedarf keiner weiteren Besprechung.

Die Lehre von der Ernährung des Säuglings kennt so wenig eine Indikation für Mästung mit Mehl oder Zucker wie mit anderen Nährstoffen*). Von der Eigenschaft der Kohlehydrate, in sinngemäßer Dosierung Fett zu sparen, ziehen wir natürlich ausgiebig Nutzen.

Daß bei abundanter Fütterung mit Mehlen auch eine Fettmast stattfindet, ist nicht zu bezweifeln; doch muß die Zufuhr eine exzessiv große sein.

Beim Säugling ist die Wirkung der Mehle eine eiweiß- und fettsparende, den Wasseransatz stark steigernde.

Möglicherweise haben die Mehle, selbst in den kleinen Mengen, die man dem Säugling zu geben pflegt, eine noch nicht zu übersehende biochemische Bedeutung für die Darmflora.

---

*) Ich sehe hier von der „Caseinmast" bei der Reparation ernährungsgestörter Säuglinge ab. Diese Frage ist noch nicht eindeutig entschieden.

Die hohe Bedeutung der Mehle bei der Therapie der Säuglingstetanie, bei der exsudativen Diathese und Rachitis, bei dyspeptischen Störungen älterer Kinder habe ich bereits erwähnt.

Im übrigen sei darauf hingewiesen, daß diese Erörterungen vielfach nur Vermutungen sind, die noch exakter Stütze durchaus entbehren. Jedenfalls scheint auch die eklatante Wirkung des Mehles als zweiten Kohlehydrates auf diese einfache Weise keineswegs geklärt. Es liegt nahe, anzunehmen, daß eine Kombination von hepatisch und anhepatisch verarbeitbarem Kohlehydrat beim Säugling möglicherweise den springenden Punkt darstellt.

Eine Vorahnung dieser neuen Gedankengänge und der mutmaßlichen Beziehungen des Mehles zum intermediären Kohlehydratstoffwechsel hat Langstein[111]) gelegentlich seiner Mitteilung über einen Diabetesfall beim Säugling geäußert. Er nahm die Naunynsche Vermutung, daß bei der Haferkur vielleicht „leicht oxydable" Körper gebildet werden, die antiketoplastisch wirken hönnten, auf und übertrug sie auf die Wirkung des Mehles als zweiten Kohlehydrates.

Die ausschließliche Vergärung, die vorherrschende Bildung anhepatischen Kohlehydrates sowohl wie das Gegenteil, der einseitige Abfluß der Kohlehydrate auf glykogenem Wege dürfte nicht dem wünschenswerten optimalen Zustande entsprechen. Vielleicht findet sich dagegen dieses Postulat erfüllt, wenn Mehl als zweites Kohlehydrat eine Lücke im Kohlehydratstoffwechsel ausfüllt.

Eine Indikation freilich dafür anzugeben, wann Weizenmehl, wann Hafermehl, wann hepatisches, wann anhepatisches Kohlehydrat erforderlich ist, setzt voraus, daß die Kenntnisse von der Physiologie der künstlichen Ernährung des Säuglings, insonderheit des Kohlehydratstoffwechsels, aus den Anfängen heraus sind, in denen ihr Studium noch steht. Ergeben sich doch schon größte Schwierigkeiten, wenn wir uns an die Verhältnisse beim Brustkinde erinnern. Hier herrscht sicher intensive Vergärung, die Menge des gebildeten hepatischen Kohlehydrates ist gering, bzw. wird ganz geleugnet, und dennoch besteht der optimal wünschenswerte Zustand.

Eine der beststudierten Indikationen für die Zulage von Mehl zur Milch, mit oder ohne Zusatz von Malzextrakt, bildet der Milchnährschaden. Die Wirkung beruht hier wohl in erster Linie auf der Verminderung des Milchfettes, die sich durch entsprechenden Zusatz — aber nicht unter kalorischem Gesichtspunkte — von Kohlehydrat ermöglichen läßt. Neben der Ausschaltung des sicher pathologisch bedeutungsvollen Milchfettes — also einem negativen Moment — müssen aber auch andere primäre Faktoren wirksam sein.

Man hat hier von jeher an Beziehungen der Gärungsprodukte zum Mineralstoffwechsel gedacht. Vielleicht führen die Gärungssäuren zur überwiegenden Bildung löslicher, fettsaurer Salze oder bringen unlösliche Salze in Lösung, eine Überlegung, der auch Hecht[70]) und v. Reuß[154])

Raum geben. Diese Frage ist experimenteller Forschung unschwer zugänglich.

Hecht[71]) erklärt sich die günstige Wirkung der Kohlehydrate ohne Verminderung der Fettmenge in der Nahrung bei Fettnährschäden derart, daß infolge vermehrter Anwesenheit von niederen Gärungssäuren die Bildung der wasserunlöslichen Kalkseifen verhindert wird, und die aus der Fettspaltung resultierenden hohen Fettsäuren vorherrschen, die in dieser Phase resorbiert werden können.

Gegen diese Auffassung ist leider einzuwenden, daß neuere Untersuchungen ergeben haben, daß zwischen Fettsäuremenge und Kalk im Stuhl kein Parallelismus besteht. Die ausgeschiedene Kalkmenge übertrifft meist die der Säuren um ein Vielfaches. Daher finden die freien hohen Fettsäuren im Darm stets Kalk zur Absättigung disponibel.

Eine Reihe neuerer hierhergehöriger Beobachtungen verdanken wir Helbich[74]), der den Einfluß der Variation von Kohlehydraten — bei gleichbleibendem hohen Fettgehalt der Nahrung — auf das klinische Verhalten des Säuglings studierte. Aus den Gewichtskurven Helbichs geht hervor, daß nicht immer Ersatz des Fettes durch Kohlehydrat nötig ist, um Gedeihen zu erzielen, sondern daß dies auch bei unveränderter Fettmenge — und reduzierter Molkensalzquantität — gelingt. Hierbei ist aber die Qualität des Kohlehydrates ausschlaggebend. Durch Steigerung des Milchzuckergehaltes wird fast nie etwas erreicht, auch Rohrzucker ändert nicht viel am Gesamtbild. Dagegen führen malzzuckerhaltige Präparate oder Mehl sofort zum Erfolg, sei es als Ersatz eines der obengenannten Disaccharide, oder als Zulage zu ihnen. Helbich bringt eine Reihe von präzisen Ersatzversuchen*). Wir sehen aus ihnen, welchen prompten Erfolg der Ersatz von Milchzucker durch Mehl zur Folge hat bei, wie schon bemerkt, unverändert hoher Milchfettmenge**). Wir lernen andererseits wieder Gewichtskurven kennen, wo das Mehl als Ersatz — oder als Zulage zu Milch-Rohrzucker — noch erfolglos bleibt und erst Malz den Ausschlag gibt.

Ich erinnere andererseits an Beobachtungen Kellers, bei denen der klinische Erfolg nicht durch Malzzulage allein, sondern erst noch durch Addition von Mehl erreicht wurde.

„Nach unseren Erfahrungen ist der Zusatz von Mehl zu der Malzsuppe absolut notwendig."

„Meine wissenschaftlichen Untersuchungen sind noch nicht so weit gediehen, um mir eine Erklärung zu bringen, warum das Weizenmehl ein so notwendiger Bestandteil unserer Malzsuppe ist. Daß es aber notwendig ist, das haben unsere praktischen Versuche mit voller Sicherheit bewiesen. Denn jedesmal, wenn wir versuchten, das Mehl in der Zubereitung der Suppe wegzulassen und Kinder mit Malzsuppe, die kein Weizenmehl enthielt, deren Zusammensetzung im übrigen unverändert war, zu ernähren, erkrankten die betreffenden Kinder, und zwar traten

*) Vergleiche die Kurven 2 und 3.
**) Auch ein Prinzip der Liebigsuppe!

stets akute Magendarmerscheinungen auf, die uns zwangen, den Versuch aufzugeben" (Keller).

Als erfolgreichste Kohlehydraternährungstherapie hat sich jedenfalls seit langem die Kombination Malz + Mehl erwiesen. Beide getrennt für sich genügen häufig nicht, wenigstens nicht beim typischen Milchnährschaden. Mehl noch weniger als Malz. Eine Erklärung dieser komplizierten Wechselwirkungen ist zurzeit noch ganz unmöglich.

Stoffwechseluntersuchungen unter Zugrundelegung der Versuchsanordnung auf Kurve 2 und 3 von Helbich (Fettmilch + $3^1/_2$ Proz. Milchzucker bzw. $3^1/_2$ Proz. Mehlsuppe) dürften lohnende Aufklärungen bringen.

Würden sich die Helbichschen Untersuchungen bestätigen — ich betone nochmals, daß das geringe klinische Beweismaterial keineswegs ausreicht, um die Frage, die er aufgerollt hat, zu entscheiden — dann wären wir in der Ernährungstherapie einen Schritt weitergekommen. Bis jetzt mußten wir beim Milchnährschaden das Fett stark reduzieren und so einen bedeutungsvollen Faktor aus dem harmonischen Verband der Nährstoffe in den Hintergrund drängen. Auf die Dauer aber muß der Ausfall eines Elementes, wie des Nahrungsfettes, als ein aphysiologischer Zustand bewertet werden. Aus diesem Grunde behielt ja auch seinerzeit Liebig die Vollmilch in seiner Suppe bei. Der Ersatz der Milch durch Erbsenmehl mißlang. Der große Chemiker erkannte richtig, „daß eine gewisse Menge Fett in der Nahrung des Kindes überaus nützlich, vielleicht ganz unentbehrlich"*) sei.

Die oben skizzierte Form der optimalen Kohlehydratdarreichung: Kombination eines leicht und eines schwer vergärbaren Kohlehydrates beweist übrigens drastisch die Unzulänglichkeit isodynamer Spekulationen und die Richtigkeit der Betrachtung nach isokerdischen (Schloßmann) Gesichtspunkten.

Von diesem Gesichtspunkt aus — Kombination von hepatischem und anhepatischem Kohlehydrat — sind Kurven, wie beispielsweise Nr. 2 von Helbich (Säugling Elisabeth M.), einer Erklärung zugängig.

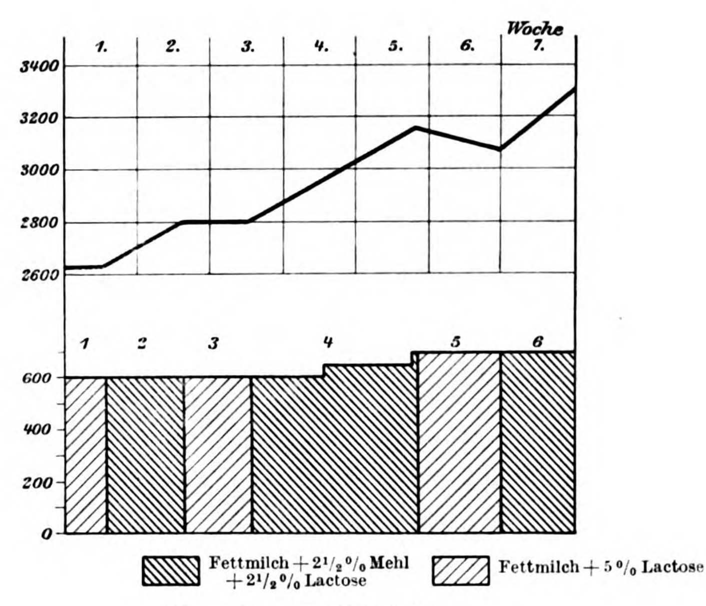
In Periode I (Fettmilch + 5 Proz. Nährzucker): Gewichtsstillstand, in Periode II (Ersatz des Milchzuckers zur Hälfte durch Mehl): Gewichtsanstieg. Periode III (Mehl fortgelassen und durch Milchzucker ersetzt): Gewichtsstillstand, „ein Spiel, das sich auch weiterhin wiederholt".

Hier liegen die Verhältnisse durchsichtig. In Periode I, III, V: Vergärung des Milchzuckers. Es fehlt jede Andeutung der Nutzung des Kohlehydrates als Zucker. In II, IV, VI Kombination von hepatischem und anhepatischem Abbau. Gärungsdepression bei Kombination von Milchzucker und Weizenmehl. Verwertung des Weizenmehles wohl größtenteils als Zuckerstufe: Gewichtszunahme, Glykogenablagerung, Wasserretention.

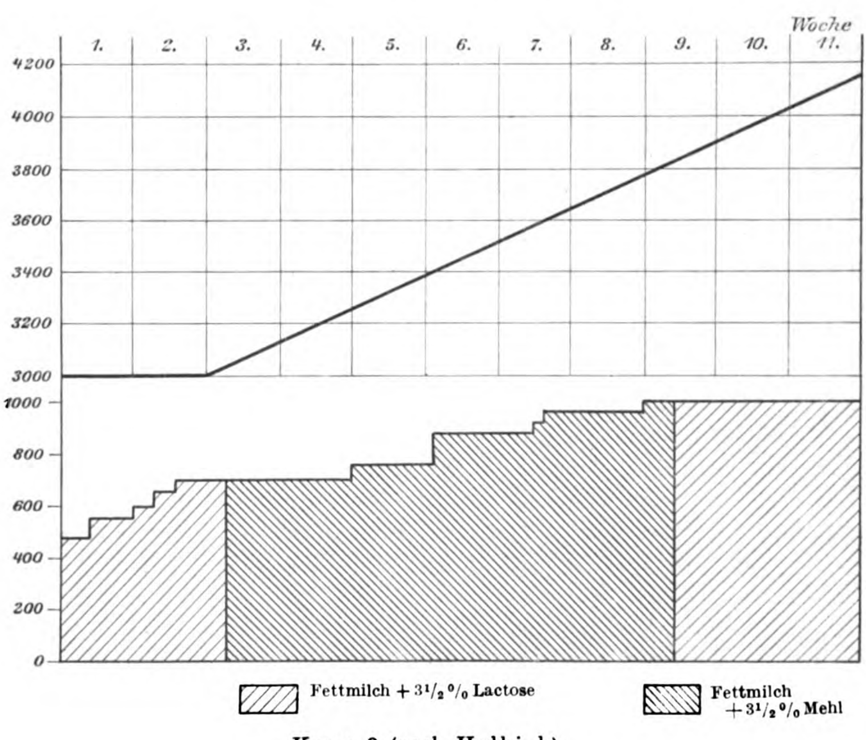
Dagegen läßt sich die Gewichtskurve des Säuglings Arthur H. nur vermutungsweise deuten (siehe schematisierte Kurve 3).

---

*) Zitiert nach Keller, Malzsuppe.



Kurve 2 (nach Helbich).



Kurve 3 (nach Helbich).

Die Kurve beginnt völlig analog der obigen: bei Milchzucker mangelhaftes Gedeihen, bei Ersatz durch Mehl glänzende Zunahme. Also auch hier die gleichen, bereits oben gekennzeichneten Abbaumodalitäten. Nun aber scheiden sich die Wege. Bei Rückkehr zur ursprünglichen Milchzuckernahrung erfolgt kein Rückschlag, sondern der Gewichtsanstieg geht ununterbrochen weiter.

Hier bewegt sich im Gegensatz zu dem ersten Säugling (E. M.) der Kohlehydratstoffwechsel im gleichen Sinne weiter wie bei Mehlkost. Während der Mehlperiode hat also eine Umstimmung des Organismus Platz gegriffen, eine Allergie gewissen Nahrungsbestandteilen gegenüber.

Der Milchzucker, der vorher ohne ersichtlichen Nutzeffekt für den Organismus war, wird jetzt, nach Interpolierung der Mehlsuppenperiode, ausgezeichnet verwertet, nicht anders, wie beispielsweise vom Brustkind. (Ahmt doch übrigens die Helbichsche „Fettmilch" die Komposition der Frauenmilch nach.)

Man erlebt derartige allergische Reaktionen auf ernährungsphysiologischem Gebiet häufig genug beim Abstillen. Wie oft versucht man abzustillen und sieht sich genötigt, den Versuch wieder abzubrechen infolge der ungünstigen Reaktion des Organismus auf die künstliche Beinahrung. Unternimmt man nach mehreren Wochen oder Monaten das gleiche, so gelingt das Absetzen nunmehr. Die Therapie bestand hier also in nichts anderem als in geduldigem Abwarten; man ließ den Säugling älter werden. Wie lange man abzuwarten hat, dafür fehlt bisher aber auch nur der allerkleinste Fingerzeig.

Ich glaube, daß beim Zustandekommen dieser Allergie die Darmflora eine Rolle spielen muß, in welcher Weise, das ist freilich unklar. Wahrscheinlich handelt es sich in diesen Fällen um Säuglinge, bei denen die Chymusinfektion nicht zu der gewohnten harmonischen Symbiose der verschiedenen Darmmikroben geführt hat, bei denen dieser oder jener Typ vorwaltet oder zurückgedrängt ist. Infolge davon resultieren Störungen im enteralen Abbau der Nährstoffe*).

Es ist bekannt, wie günstig die Frauenmilch auf die Gestaltung der Darmflora wirkt (Moro[136]). Vielleicht übt das Mehl einen ähnlichen Einfluß aus, der in Fällen wie dem obigen zur Folge hat, daß der Organismus einen Nährstoff nutzbringend verwertet, demgegenüber er einige Wochen vorher noch insuffizient war. In anderen Fällen gelingt diese Transformation der intestinalen Flora durch Mehl nur sehr langsam oder gar nicht. Endlich sehen wir beim Säugling E. M., daß die allergische Wirkung des Mehls sofort aufhört, sobald dieses Kohlehydrat wieder ausgeschaltet wird.

An diesen Ausführungen ist vieles hypothetisch. Aber Untersuchungen über die Biologie der Darmflora wären wohl geeignet, hier Licht zu schaffen.

---

*) Ich habe schon mehrfach erwähnt, daß mir für den Kohlehydratstoffwechsel die Darmflora von größerer biologischer Bedeutung erscheint als die Enzyme.

In der internen Medizin bringt man jedenfalls, wie die Entwicklung der Diabeteslehre zeigt, dieser Frage in den letzten Jahren mehr und mehr Interesse entgegen und behandelt die Bedeutung der Darmflora für den Kohlehydratabbau direkt und indirekt (als excitosekretorischen Faktor) nicht mehr als quantité négligeable.

In diesem Zusammenhange darf ich wohl auch an die jedem Praktiker geläufige Tatsache, daß Brustkinder viel eher amylaceenhaltige Beikost vertragen als Flaschenkinder erinnern.

Dem Brustkind mit seiner exquisit saccharolytischen Darmflora gelingt der Mehlabbau leicht. Dem Flaschenkind, das infolge Ernährung mit Vollmilch oder mit Zuckerwasser verdünnter Milch eine vorwiegend proteolytische Darmflora besitzt, wird er Schwierigkeiten bereiten. Wahrscheinlich entstehen infolge des verlangsamten — oder abnormen — Abbaues niedere Gärungssäuren, worauf die dyspeptischen Erscheinungen hindeuten.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß das Auftreten von Gärungsprodukten für die Darmschleimhaut des Brustkindes kein ungewöhnlicher Reiz ist infolge der Anpassung an die physiologische starke Milchzuckergärung. Das Gegenteil gilt dagegen für das Flaschenkind, in dessen Nahrung die Gärungsprozesse bisher nur eine bescheidene Rolle gespielt haben.

Berücksichtigung verdient ferner der Einfluß mit der Nahrung zugeführter Salze auf den Mehlabbau. Meine Untersuchungen haben gezeigt, daß bestimmte organische und anorganische Salze die Mehlvergärung steigern, während andere sie unbeeinflußt lassen. Ein Einfluß der Molkesalze nach dieser Richtung hin wäre des Studiums wert.

Daß dieser Punkt reelle Beziehungen zur Praxis der Ernährung hat dafür spricht mancherlei. Noch jüngst machte Grosser[66]) Mitteilungen über die darmschädigende Wirkung des Milchzuckers.

Wurde bei Eiweißmilchdiät der leicht resorbierbare Soxhletsche Nährzucker durch den schwer resorbierbaren und intensiv vergärbaren Milchzucker ersetzt, dann traten gelegentlich so starke Gärungserscheinungen auf, daß man wieder zum Nährzucker zurückkehren mußte.

Mit Recht macht m. E. Grosser für diese rapide Steigerung der Gärungsprozesse die Molkebestandteile der Eiweißmilch verantwortlich.

Ich erinnere ferner an die Studien E. Müllers[133]) über molkenreduzierte Milch: Molkenarmut ermöglicht eine hohe Fettzufuhr, die sonst unmöglich wäre.

Finkelstein und Meyer[57]) sprechen sich dahin aus, daß je weniger konzentriert die Molke ist, um so weniger leicht die gleiche Menge von Kohlehydrat abnormer Zersetzung anheimfalle.

Es wird endlich der Zusatz von Cal. carbonicum zur Malzsuppe dadurch unserem Verständnis nähergerückt.

Liebig selbst gab für die Alkalisierung seiner Suppe eine etwas farblose Begründung: In den menschlichen Nahrungsmitteln überwiegen weitaus die Kalisalze gegenüber den Natriumverbindungen. Dasselbe

gelte für die Milch, den Muskelsaft, die Zusammensetzung der roten Blutkörperchen.

Keller (Malzsuppe) erweiterte dann später diese etwas dürftige Motivierung. Die Gewebsasche besteht fast ausschließlich aus Kalisalzen. Bei der Säuglingsatrophie wird Gewebssubstanz eingeschmolzen. Durch die Acidose geht also in erster Linie Calcium in Verlust.

Wenn ferner aus dem Abbau der Milch-Mehl-Malzextraktnahrung sich neue, möglicherweise unverbrennliche Säuren herleiten sollten, dann stellt der Kalizusatz eine prophylaktische Maßregel dar.

Die neuesten gärungsphysiologischen Untersuchungen endlich haben die Zweckmäßigkeit des Cal. carbonicum-Zusatzes experimentell bewiesen.

Ich erinnere hier an die Studien Stocklasas „Über die zuckerabbaufördernde Wirkung des Kaliums" und an meine eigenen Untersuchungen über die Bedeutung des Kaliums für den Abbau der Mehle.

Über den Mechanismus der Mehlwirkung kann man also vorläufig nur Vermutungen äußern, aber keine Tatsachen vorbringen. So viel erscheint sicher, daß die Bedeutung der Mehle für den Säugling nur zum kleinsten Teil in ihren Beziehungen zur Zuckerbildung beruht. Dagegen dürften die beim Mehlabbau entstehenden Gärungsprodukte mit ihren uns noch wenig bekannten Relationen zum Stoffwechsel der Kraftspender und der Mineralien den Kern des Problems bilden.

Autorenregister.

Die *kursiv* gedruckten Zahlen beziehen sich auf die Literaturverzeichnisse.

Sachregister.

Inhalt der Bände I—VIII.

I. Autorenregister.

II. Sachregister.

